

UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE 1970-1971

Série E. N° 23

T H E S E

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES
DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-François GIRARDEAU

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Travaux Pratiques (dél.) de Chimie Organique

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINO-4 DIPHENYL-1,1 BUTENE-1 ONES-3

soutenue le 25 Juin 1971

JURY : MM. R. BOURDON

Président

M. MIOCQUE

Examineurs

C. COMBET FARNOUX

UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE 1970-1971

Série E. N° 231

T H E S E

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES
DE PARIS

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean-François GIRARDEAU

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Travaux Pratiques (dél.) de Chimie Organique

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINO-4 DIPHENYL-1,1 BUTENE-1 ONES-3

soutenue le 25 Juin 1971

JURY : MM. R. BOURDON

Président

M. MIOCQUE

C. COMBET FARNOUX

} Examineurs
}

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
130 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

1970-1971

1970-1971

1970-1971

A FURTHER STUDY OF THE
THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
IN THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
OF THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
IN THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
OF THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

1970-1971

THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
IN THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
OF THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES... 1970-1971

1970-1971



1970-1971

1970-1971

1970-1971

1970-1971

A Monsieur le Professeur GAUTIER

qui, après nous avoir accueilli dans son laboratoire, n'a cessé de nous prodiguer les marques d'une grande sollicitude.

A Monsieur le Professeur BOURDON

qui a bien voulu présider le Jury qui a jugé cette thèse,
en témoignage de notre très vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MIOCQUE

qui, tout en dirigeant ce travail, nous a encouragé et aidé
à son accomplissement.

A Monsieur le Professeur COMBET FARNOUX

auquel nous devons tout particulièrement notre initiation au
laboratoire et qui nous a apporté par la suite ses conseils
éclairés.

A la mémoire de mon PERE.

A ma MERE.

A ma FEMME.

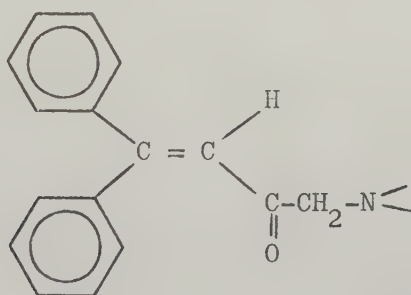
A ma FILLE.

A ma tante et à toute ma famille.

A mes amis.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINO-4 DIPHENYL-1,1 BUTENE-2 ONES-3

La recherche de molécules actives, obtenues à partir d'intermédiaires acétyléniques (1), a permis voilà quelques années la synthèse d'une série de diphénylbuténones de structure générale :



Certains termes, et notamment le dérivé qui porte un substituant pipéridine, manifestent de puissantes propriétés anesthésiques locales (2) et l'extension de ces premiers travaux consistait à rechercher des dérivés de ce modèle structural.

Un tel programme pouvait être abordé de deux manières distinctes, l'une consistant à obtenir des composés voisins en introduisant des variantes au niveau de la synthèse, l'autre en exploitant la réactivité des diphénylbuténones au cours de diverses transformations.

Le sujet qui nous a été confié ressortit à la seconde optique.

Pour présenter commodément les résultats obtenus, nous considérerons deux zones d'attaque des réactifs sur les molécules étudiées : le système carbonyle conjugué et le groupement aminométhyle. Notre exposé comprendra donc les trois chapitres suivants :

- I - Réactions de simple addition sur le système carbonyle conjugué.
- II - Réactions du système carbonyle conjugué faisant intervenir des cyclisations.
- III - Réactions mettant en jeu le groupement aminométhyle.

Avant d'aborder le sujet de cette recherche, je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur GAUTIER qui, après m'avoir accueilli dans son service hospitalier, m'a donné la possibilité de travailler dans son laboratoire. Qu'il trouve ici, associée à mes remerciements, l'expression de ma très respectueuse affection.

Je veux également prier Monsieur le Professeur MIOCQUE de croire à mon entier dévouement et mon très respectueux attachement. Il m'a dirigé avec une obligeante compétence et a su m'aider dans les moments difficiles à garder le courage nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

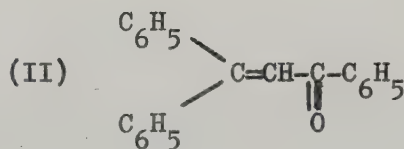
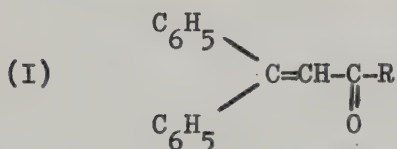
Que Monsieur COMBET FARNOUX, Maître de Conférences, trouve ici l'expression de mes remerciements pour l'aide et les conseils éclairés qu'il m'a prodigués. Je lui dois, notamment, mon initiation au laboratoire de chimie qu'il a conduite avec patience et efficacité.

Enfin, je désire exprimer ma gratitude à tous mes camarades du laboratoire qui m'ont facilité la tâche ; je remercie tout particulièrement Monsieur LAFONT qui m'a conseillé dans l'interprétation de certains spectres de RMN et Monsieur VAYSSIERE qui m'a apporté aide et amitié.

CHAPITRE I

REACTIONS DE SIMPLE ADDITION SUR LE SYSTEME CARBONYLE CONJUGUE

On sait depuis les travaux de KOHLER (3, 4, 5, 6) que les cétones α -éthyléniques diarylées de type (I) ne réagissent pas par addition 1-4 des organométalliques (sauf cas particuliers comme la cétone (II)). Ce manque de réactivité est confirmé par divers travaux ultérieurs (7 à 15), dans la mesure où les additions 1-4 qu'ils décrivent ne portent jamais sur des dérivés du type (I)



KOHLER a montré en revanche, que les composés de formule générale (I) se prêtent à l'addition 1-2 des organomagnésiens avec, il est vrai, des rendements modestes.

Notre étude porte sur des structures très particulières synthétisées antérieurement dans ce laboratoire (1). Il s'agit d'une série de sept composés (tableau I) rappelant la structure (I) et possédant, en outre, une fonction amine tertiaire sur le carbone en α du carbonyle selon le schéma général (III) :

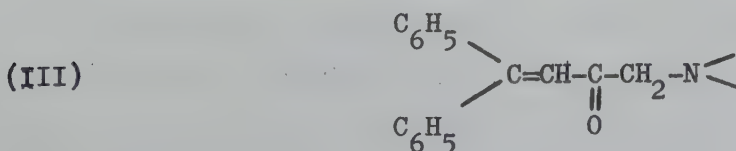


TABLEAU I

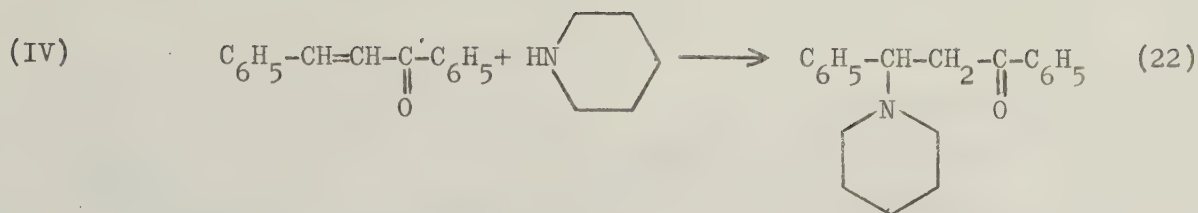
AMINODIPHENYLBUTENONES	
$(C_6H_5)_2C=CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2-CH=CH_2 \\ \text{CH}_2-CH=CH_2 \end{array}$	<u>1</u>
$(C_6H_5)_2C=CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{array}$	<u>2</u>
$(C_6H_5)_2C=CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} CH(CH_3)_2 \\ CH(CH_3)_2 \end{array}$	<u>3</u>
$(C_6H_5)_2C=CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-N(CH_3) \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} CH_2-CH=CH_2 \\ CH_2-CH=CH_2 \end{array}$	<u>4</u>

Nous avons étudié sur cette série de composés, l'action de divers réactifs susceptibles de réaliser des additions nucléophiles : organométalliques, amines et molécules soufrées comportant l'enchaînement $S=C-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

Les résultats obtenus seront exposés sous deux rubriques intéressant l'addition 1-4 et l'addition 1-2.

I - ADDITION 1-4

L'addition 1-4 d'amines de types variés a été décrite par de nombreux auteurs; dans le cas de cétones α -éthyléniques (16 à 29) elle s'effectue selon le schéma (IV).



Reprenant les conditions opératoires connues, nous avons mis en contact, pendant des durées variables, des amines avec les cétones éthyléniques de type (III), sans observer de réaction. L'adjonction au milieu de bases fortes (potasse, éthylate de sodium, amidure de sodium) susceptibles de favoriser l'attaque nucléophile n'a apporté aucune amélioration.

Il en a été de même avec plusieurs organométalliques : le bromure de phénylmagnésium, le bromure d'éthylmagnésium, le phényllithium donnent, ainsi qu'on le verra, des alcools par addition 1-2, mais aucun produit d'addition 1-4 n'a pu être mis en évidence.

Ces échecs confirment les observations antérieures ; ils peuvent être imputés à l'encombrement stérique et (ou) résulter d'une atténuation de la tendance positive du carbone lié aux deux noyaux aromatiques.

II - ADDITION 1-2

A - Addition des organométalliques

Nous avons, dans une première série d'expériences, fait réagir les diphenylbuténones (III) avec le phényllithium, le bromure de phénylmagnésium, le bromure d'éthylmagnésium, à raison de une, deux ou trois moles d'organométalliques pour une mole de cétone. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le rapport cétone/organométallique = 1/3.

Les mélanges issus de ces réactions montrent en chromatographie en couche mince (CCM) deux taches, dont l'une est attribuable à la matière première. Les produits correspondant à ces deux taches ont été séparés par cristallisation fractionnée et il a été facile de mettre en évidence les alcools (Vb) résultant de l'addition 1-2 :

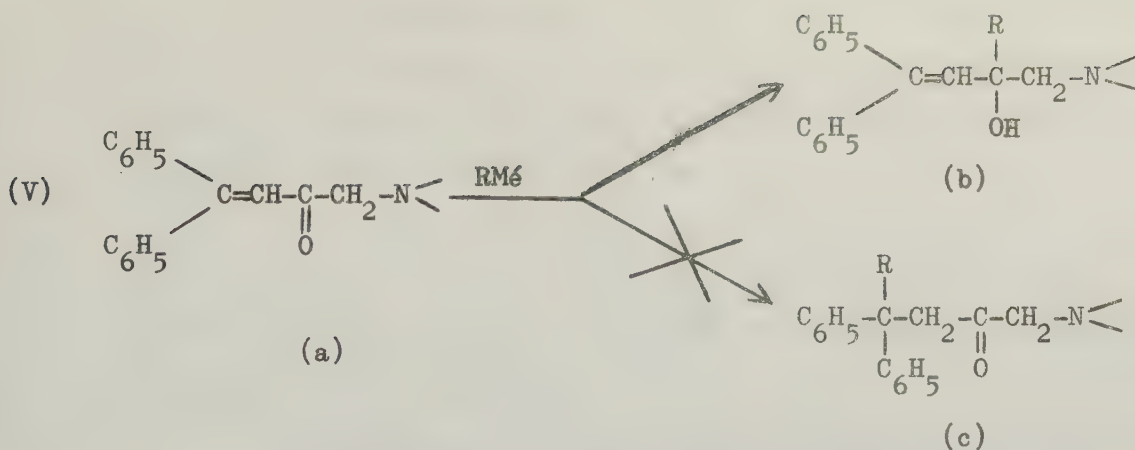


TABLEAU II

Va	R Mé	Vb	Rdt
<u>1</u> + C ₆ H ₅ Li	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>8</u>	56 p.100
<u>1</u> + C ₆ H ₅ MgBr	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>8</u>	42 p.100
<u>2</u> + C ₆ H ₅ Li	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>9</u>	64 p.100
<u>2</u> + C ₆ H ₅ MgBr	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>9</u>	41 p.100
<u>3</u> + C ₆ H ₅ Li	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>10</u>	38 p.100
<u>3</u> + C ₆ H ₅ MgBr	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>10</u>	29 p.100
<u>2</u> + C ₂ H ₅ MgBr	→	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $ <u>11</u>	37 p.100

Les composés obtenus (voir tableau II) ont été isolés à l'état de base ou de chlorhydrate ; ils ont été identifiés par les analyses élémentaires et fonctionnelles. Leur structure a été établie par les méthodes spectrographiques habituelles.

En effet, les spectres IR ne présentent pas la fréquence carbonyle normalement liée à la structure (Vc), mais on y remarque une bande à 3300 cm^{-1} (-OH) et une bande à 1620 cm^{-1} (double liaison éthylénique conjuguée aux deux noyaux benzéniques).

La conservation de la double liaison a d'ailleurs été vérifiée par l'hydrogénation des composés 8 et 9 en solution dans le THF à température et pression ordinaires en présence de nickel de RANEY.

En outre, les spectres de RMN présentent les éléments caractéristiques de la structure (Vb) :

- singulet à $\delta = 6,4$ p.p.m. (proton oléfinique)
- doublet centré sur $\delta = 2,7$ p.p.m. (attribuable au $-\text{CH}_2$)
- l'échange isotopique modifie l'aspect d'un triplet centré sur $3,5$ p.p.m. (5 protons à l'intégration) ; ce signal correspond aux quatre protons voisins de l'oxygène de la morpholine confondus avec le proton de l'oxhydrile. Ce dernier disparaît par action de l'eau lourde.

La présence de ce proton échangeable confirme la structure (Vb) et le mécanisme d'addition 1-2.

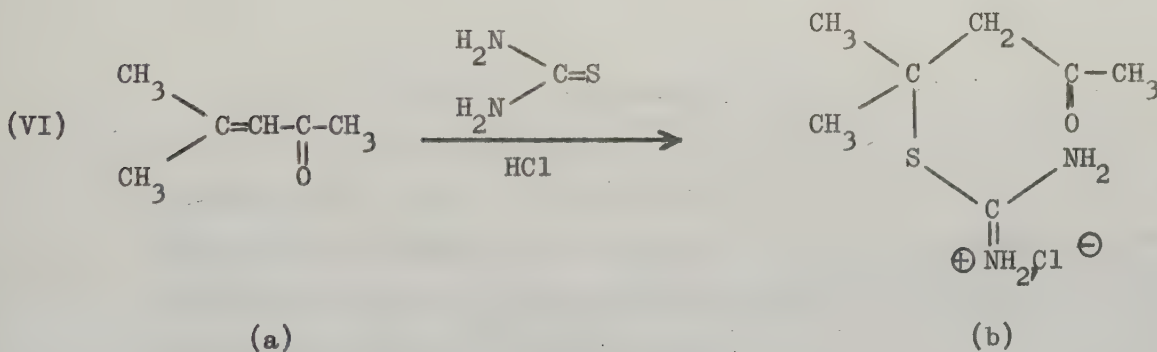
A la différence des dérivés phénylmétalliques et du bromure d'éthylmagnésium, les acétylures alcalins (sodium, lithium) préparés dans l'ammoniac liquide n'ont pas donné les résultats escomptés. On ne saurait imputer cette absence de réaction à la fonction amine en α du carbonyle, dans la mesure où des exemples d'éthynylation d' α -aminocétones sont connus (30). Cet échec est plutôt à rapprocher de constatations formulées notamment par OROSHNIK et MEBANE (31) à propos de la difficulté d'éthynylation des cétones α -éthyléniques ; il faut toutefois remarquer que ces auteurs avaient obtenu quelques résultats positifs.

B - Addition de la thiourée

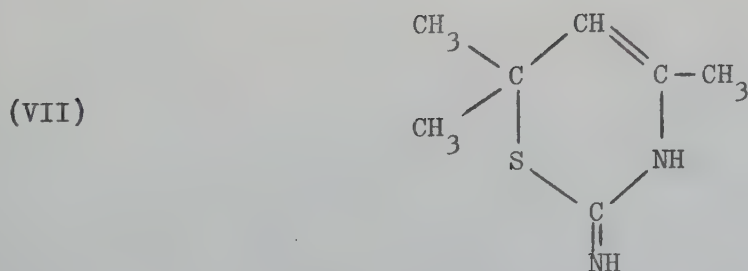
La thiourée donne avec les cétones α -éthyléniques des composés d'addition variables selon les conditions opératoires. L'étude de la bibliographie met en évidence le rôle déterminant de la réaction basique ou acide du milieu.

a) Les réactions en milieu acide ont été les plus étudiées.

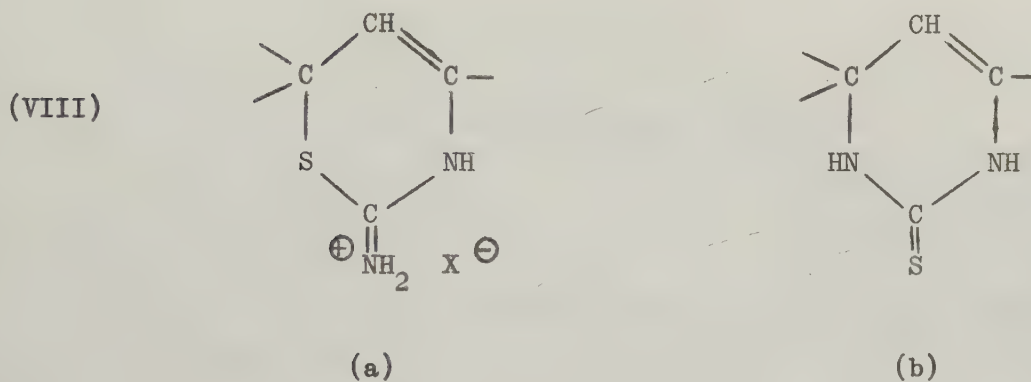
S'inspirant des recherches de BEHRINGER et coll. (32) sur les acides α -éthyléniques, WILLEMS et VANDENBERGHE (33) ont condensé la thiourée avec l'oxyde de mésityle (VIa) en milieu chlorhydrique pour obtenir un sel d'isothiuronium complexe (VIb) à chaîne ouverte, résultant d'une addition 1-4 avec attaque par l'atome de soufre.



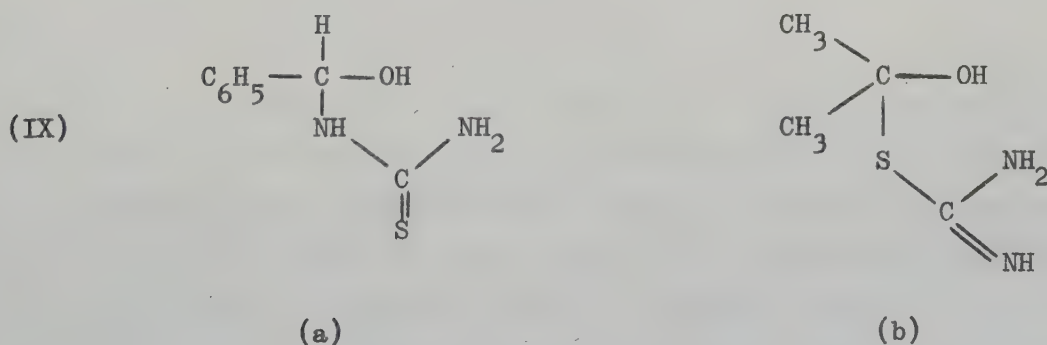
Le traitement du composé (VIb) en milieu alcalin conduit, selon ces mêmes auteurs (33), à un dérivé cyclisé à structure d'iminothiazine (VII) :



Des résultats voisins mais plus nuancés ont été rapportés par ZIMMERMANN (34) qui, dans la condensation de la thiourée avec l'oxyde de mésityle, en présence de solution aqueuse d'acide chlorhydrique, a observé la formation de deux types de composés : iminothiazines (VIIIa) ou tétra-hydropyrimidines-thiones (VIIIb)

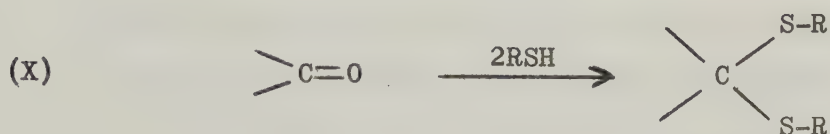


Il convient de rapprocher de ces observations, des travaux plus anciens (35, 36, 37) portant sur la condensation de la thiourée en présence d'acides forts, avec des aldéhydes ou des cétones. Les auteurs obtiennent des produits d'addition au carbonyle auxquels ils attribuent des formules différentes selon les cas : aminoalcool pour le benzaldéhyde (IXa), hémithioacétal (IXb) pour la propanone.

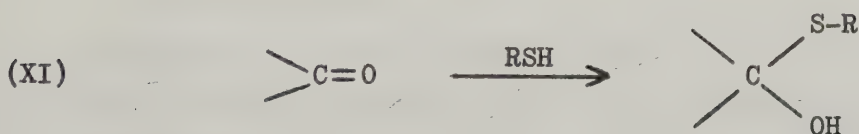


Le seul exemple de carbonyle α -éthylénique étudié dans ce travail est celui de l'aldéhyde cinnamique ; malheureusement, la structure du produit formé n'est pas précisée.

Enfin, l'addition de deux thiols sur des aldéhydes et des cétones pour former des thioacétals en présence d'acides est une réaction classique (38, 39) (X).



On connaît également des cas où se forme seulement un hémithioacétal (XI) (40).



b) En milieu alcalin, la réaction de la thiourée avec les cétones α -éthyléniques a été étudiée essentiellement par WILLEMS et VANDENBERGHE (33) qui ont obtenu, avec de bons rendements des tétrahydropyrimidines-thiones stables, de type (VIIIb).

Nous avons, pour notre part, essayé de développer la condensation de la thiourée avec les diphenylbuténones, au cours de trois séries d'expériences en milieu acide, neutre ou basique. Les réactions conduites en milieu alcalin ne ressortissent pas exclusivement à l'addition 1-2 et seront donc développées plus loin (chapitre II).

a) Les essais de condensation en présence d'alcool chlorhydrique ou de solutions aqueuses d'acides forts ne nous ont pas donné de résultat, la cétone de départ étant récupérée en totalité en fin de réaction.

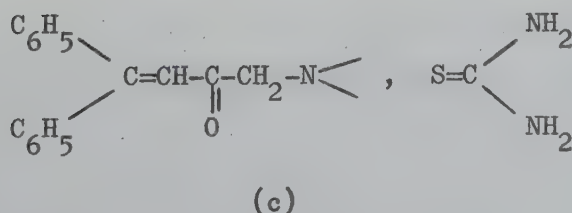
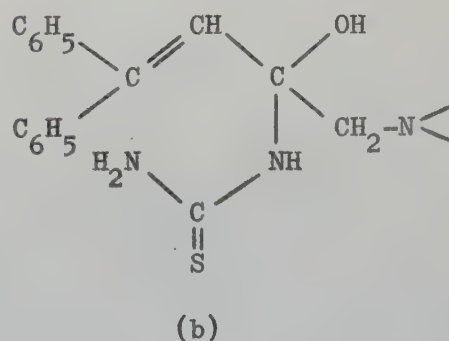
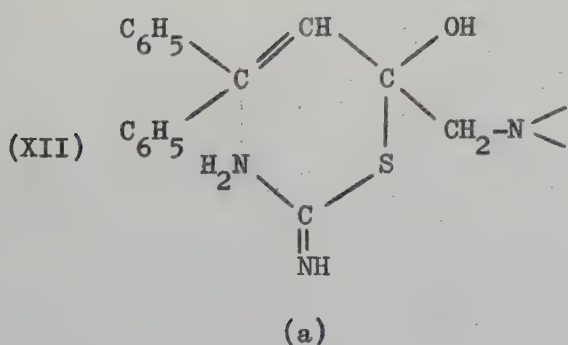
Le fait n'est pas surprenant si l'on considère les observations de WILLEMS et VANDENBERGHE (33) pour qui les réactions en milieu acide commencent toujours par une attaque 1-4 : les diphénylbuténones présentent, à ce point de vue, une mauvaise réactivité. En revanche, nous n'avons pas observé l'addition 1-2 que laissaient prévoir les conclusions de TAYLOR (35, 36, 37).

b) En milieu "neutre", c'est-à-dire en opposant à froid les diphénylbuténones à la thiourée en milieu éthanolique concentré, on observe l'apparition immédiate d'un abondant précipité.

Ce précipité est difficile à purifier : la simple dissolution dans la plupart des solvants entraîne la régénération des deux constituants. Nous avons pu néanmoins le recristalliser à partir d'un mélange isopropanol/éther éthylique utilisé dans des proportions précises.

Toutes nos tentatives d'addition 1-4 ayant échoué, ainsi qu'il a été dit plus haut, nous avons éliminé les hypothèses structurales correspondant à ce mode de réaction. Dans ces conditions, compte tenu des résultats de l'analyse élémentaire, les composés isolés pouvaient avoir la structure :

- d'un hémithioacétal (XIIa)
- d'un aminoalcool (XIIb)
- à moins qu'il ne s'agît simplement d'une combinaison moléculaire (XIIc).

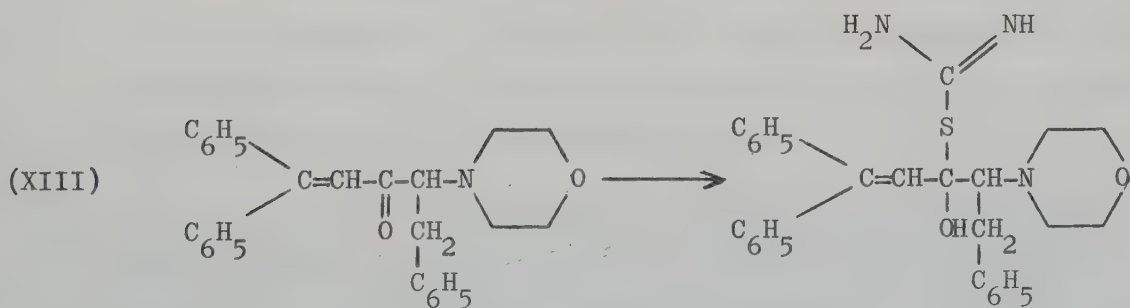


(XIIa) :	-N<= Morpholine	<u>14</u>
	-N<= Pipéridine	<u>15</u>
	-N<= Pyrrolidine	<u>16</u>
	-N<= Diallylamine	<u>17</u>
	-N<= Diisopropylamine	<u>18.</u>

L'étude structurale n'a pu être poussée très loin en raison de la labilité des combinaisons de ce type dans la plupart des solvants usuels.

Nous avons pu, toutefois, établir des spectres IR (Bromure de potassium ou suspension Nujol) qui s'accordent mal avec la structure (XIIc) dans la mesure où la fréquence carbonyle n'est plus visible vers 1680 cm^{-1} comme dans la cétone de départ. On remarque en outre, dans ces spectres une fréquence 1620 cm^{-1} (double liaison conjuguée aux deux noyaux benzéniques), ce qui confirme le mode d'addition 1-2. Enfin, l'existence d'une bande très forte vers 1695 cm^{-1} peut être attribuée à une double liaison C=N au voisinage d'un atome de soufre ; elle est donc plutôt compatible avec la forme (XIIa) hémithioacétal qu'avec la structure (XIIb) d'amin-alcool géminé. La structure (XIIa) est confirmée par la fréquence 3420 cm^{-1} (ν -OH).

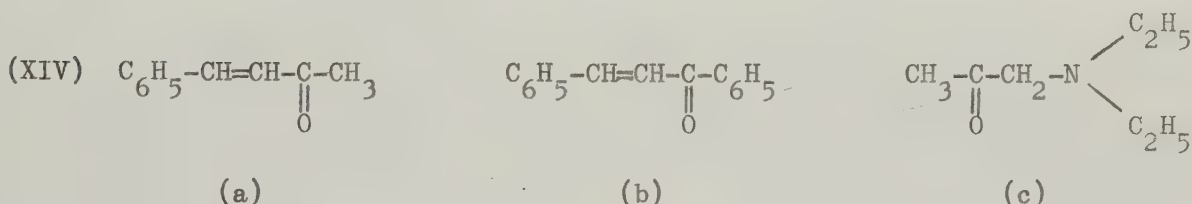
Nous avons isolé plusieurs composés de ce type, différant entre eux par la nature du substituant aminé. La réaction a été appliquée également au dérivé benzylé (schéma XIII) de l'aminocétone 1, préparé selon la technique décrite au chapitre III.



Ces composés sont obtenus bruts avec des rendements théoriques qui sont malheureusement très abaissés au cours des purifications successives.

Nous avons tenté de préciser les limites de cette réaction d'addition en faisant varier, d'une part, la structure de la cétone mise en oeuvre et, d'autre part, la nature des réactifs soufrés.

La spécificité du motif aminodiphénylbuténone semble assez étroite puisque nous n'avons pu isoler le produit d'addition dans le cas de la benzalacétone (XIVa), de la benzalacétophénone (XIVb) ni de la diéthylaminopropanone (XIVc) qui possèdent des éléments de structure communs avec les composés (III).



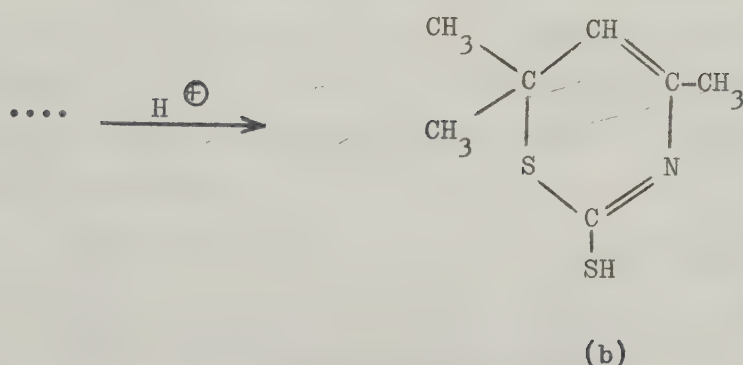
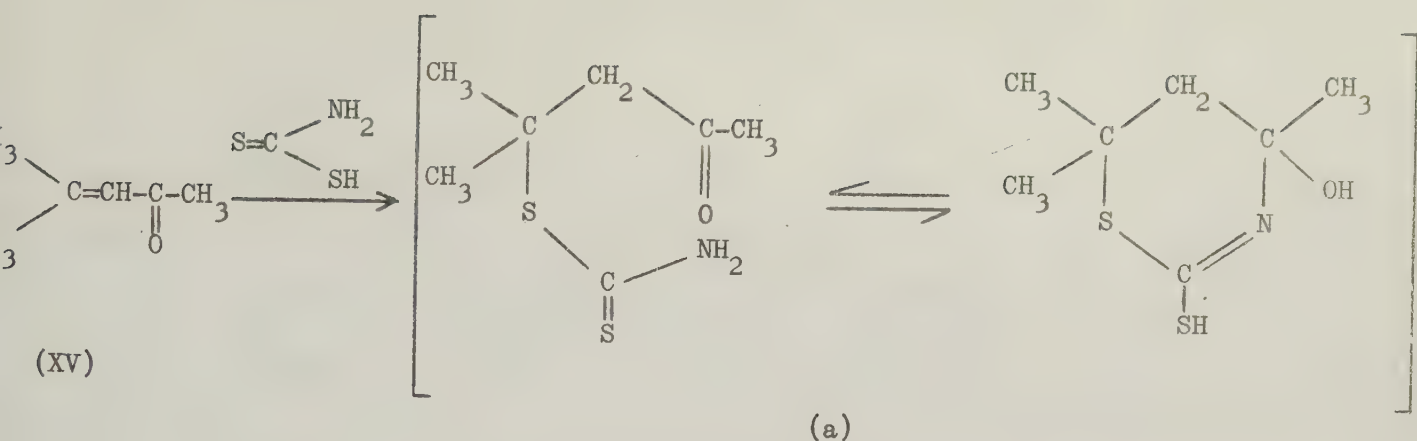
Il est à remarquer en outre, que les chlorhydrates de nos aminocétones ne donnent naissance à ces combinaisons et que celles-ci sont détruites par addition d'acide : la chélation entre l'oxhydrile et un azote pourrait donc être tenue pour l'un des facteurs de stabilité des corps isolés.

En ce qui concerne la nature du réactif soufré, nous avons constaté que le thiophénol ne donnait pas de combinaison isolable avec les aminodiphénylbuténones. La N-méthylthiourée et la N-phénylthiourée, l'isosulfo-cyanate d'allyle ont été essayés sans succès. Seuls l'acide dithiocarbamique et le sulfocyanure d'ammonium ont donné des dérivés isolables.

MATHES et coll. (41, 42) ont décrit l'addition de l'acide dithiocarbamique sur des cétones éthyléniques en milieu acide. La réaction peut évoluer de deux façons différentes (XV) :

- en milieu peu acide on observe une addition 1-4 par attaque d'un atome de soufre. Le dérivé (XVa) formé est stable.

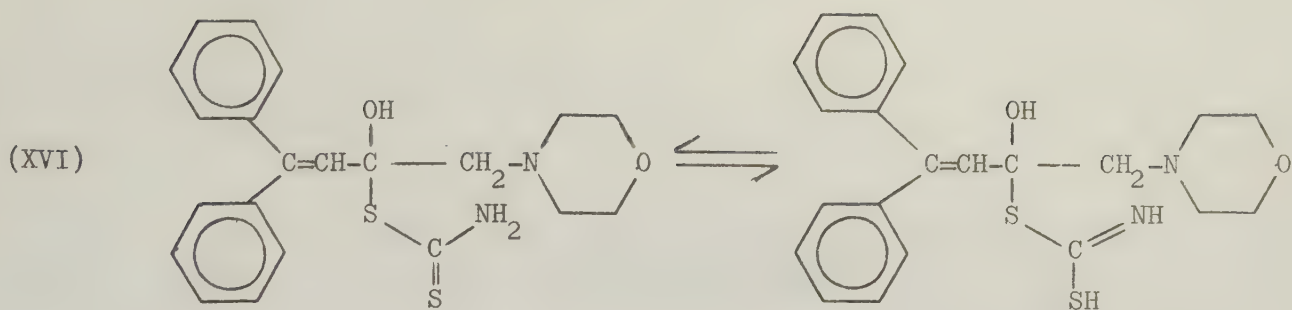
- en milieu acide plus concentré et à chaud la réaction se poursuit par attaque d'un atome d'azote sur le carbonyle avec formation d'un dérivé cyclique stable (XVb).



Nous avons fait réagir, au voisinage de 0°C pour éviter la décomposition de l'acide dithiocarbamique, le dithiocarbamate d'ammonium, en présence d'un équivalent d'acide sur plusieurs de nos aminodiphénylbuténoles, et observé la formation de composés insolubles, isolables par filtration mais impossibles à purifier par recristallisation : quelle que soit la nature du solvant utilisé, tous nos essais ont régénéré la cétone de départ.

Il semble donc que nos composés d'addition soient nettement différents des composés de type (XV) décrits par MATHES (42).

Le seul élément analytique dont nous disposions est le spectre IR du produit d'addition brut ; son interprétation est difficile car la combinaison est souillée de cétone de départ et les régions 1600-1620^{cm-1} et 1680-1700^{cm-1} présentent des bandes avec plusieurs épaulements. On note toutefois un élément indiscutable en faveur d'une addition 1-2 : la présence d'une forte bande à 3440^{cm-1} attribuable à une fonction alcool et compatible avec une structure de type XVI pouvant exister sous deux formes tautomères.



On peut invoquer, en faveur de la première forme, deux éléments du spectre IR : une bande à 1460 cm^{-1} imputable à une fonction thioamide et un doublet (3130 cm^{-1} et 3200 cm^{-1}) attribuable à un groupement NH_2 . En revanche, la présence d'une fréquence 1695 cm^{-1} est compatible avec la seconde forme (HS-C=NH).

Enfin, la réaction entre thiocyanate d'ammonium et aminodiphénylbuténones (III) donne également une combinaison isolable, probablement de nature saline, et qui sera étudiée au chapitre III.

PARTIE EXPERIMENTALE (*)

La pureté des composés préparés a été contrôlée par chromatographie en couche mince (CCM) sur gel de silice G ou H (épaisseur 0,5 mm).

Leur identité a été déterminée, outre l'analyse chimique élémentaire et fonctionnelle, par l'étude des spectres IR (spectrographe Perkin Elmer 137 Infracord ou Unicam SP 1200) ou des spectres de RMN (appareil Varian A 60).

La détermination des poids moléculaires a été faite selon les méthodes suivantes :

- Dosage de l'azote basique en solvant acétique (43) par l'acide perchlorique (méthode 1) ;

- Dosage des halogènes suivant la technique de CHARPENTIER VOLHARD (méthode 2) ;

- Dosage de l'acidité par la soude méthanolique en solvant pyridine (méthode 3).

Les points de fusion ont été mesurés au bloc chauffant de Köfler.

(*) Nous remercions Mademoiselle S. MAIRESSE-LEBRUN qui a effectué les analyses élémentaires et les CCM, Messieurs J. DIDRY et M. PLAT, Maîtres de Conférences, qui ont bien voulu se charger de l'exécution de nos spectres IR et RMN.

I - MATIERES PREMIERES

Les aminodiphénylbuténones 1 à 7 ont été préparées à partir d'amino-4 diphényl-1,1 butyne-2 ols-1 soumis à la transposition de Meyer-Schuster selon (1).

Deux termes non encore décrits (4 et 5) ont été préparés à cette occasion à partir des alcools acétyléniques correspondants.

$\left[\text{(Méthyl-4' pipérazinyl)-1'} \right]$ -4 diphényl-1,1 butyne-2 ol-1

Préparé selon (1). Rdt = 68 p.100

Cristaux blancs ; F (éthanol 90) = 104°C

P.M. calc. = 320,4 ; tr. 320,6 (méthode 1)

Analyse élémentaire $C_{21}H_{24}N_2O$

calc. % :	C = 75,08	H = 7,55	N = 8,74
tr. :	74,83	7,44	8,76.

Diallylamino-4 diphényl-1,1 butyne-2 ol-1

Préparé selon (1). Rdt = 74 p.100

Cristaux blancs ; F (oxyde de diisopropyle) = 88°C

P.M. calc. = 317,4 ; tr. = 318,1 (méthode 1)

Analyse élémentaire $C_{22}H_{23}N O$

calc. % :	C = 83,25	H = 7,30	N = 4,41
tr. :	83,42	7,45	4,47.

$\left[\text{(Méthyl-4' pipérazinyl)-1'} \right]$ -4 diphényl-1,1 butène-2 one-3

4

Isolé sous forme de chlorhydrate. Rdt = 83 p.100

Cristaux jaune clair ; F (éthanol-éther) = 205-208°C (déc.)

P.M. calc. = 393,3 ; tr. 394,2 (méthode 2)

Analyse élémentaire $C_{21}H_{26}N_2O Cl_2$

calc. % :	C = 64,12	H = 6,63	N = 7,12
tr. :	64,40	6,70	7,03.

Diallylamino-4 diphényl-1,1 butène-2 one-3

5

Isolé sous forme de chlorhydrate. Rdt = 79 p.100

Cristaux jaune clair ; F (éthanol-éther) = 163-165°C (déc.)

P.M. calc. = 353,9 ; tr. 356,1 (méthode 2)

Analyse élémentaire $C_{22}H_{24}N O Cl$

calc. % :	C = 74,66	H 6,55	N = 3,96
tr. :	74,97	6,71	3,81.

II - PRODUITS D'ADDITION DES ORGANOMETALLIQUES

A - Mode opératoire

Méthode A : Action du phényllithium

Dans un réacteur de 500 cm³ muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant ascendant à eau relié à un tube de garde (chlorure de calcium) et d'une arrivée d'azote, on introduit 100 cm³ d'éther anhydre et 2,10 g (0,30 atome gramme) de lithium coupé en fines lamelles.

On ajoute ensuite 23 g (0,15 mole) de bromobenzène redistillé en chauffant au reflux de l'éther et en agitant. Chauffage et agitation sont maintenus pendant une demi-heure après disparition du lithium (formation d'une suspension grise).

Après retour à la température ordinaire, on introduit 0,10 mole de l'aminodiphénylbuténone en solution dans 50 cm³ d'éther anhydre, on chauffe au reflux en agitant pendant quatre heures.

Après traitement prudent par l'eau, on décante la phase éthérée, sèche sur sulfate de sodium et chasse le solvant sous vide.

Le produit d'addition est isolé puis purifié sous forme de base ou de chlorhydrate.

Méthode B : Action des organomagnésiens

Dans un réacteur de 500 cm³ équipé comme dans la méthode A, on introduit 100 cm³ d'éther anhydre, 7,2 g (0,30 atome gramme) de magnésium

et un cristal d'iode. En agitant, et sans chauffer, on ajoute 0,30 mole de bromure d'éthyle ou de bromobenzène dilués dans leur volume d'éther anhydre.

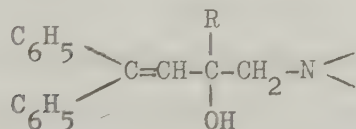
Lorsque tout l'halogénure a été introduit, on chauffe au reflux pendant une demi-heure puis on laisse revenir à température ambiante.

On ajoute alors 0,10 mole d'aminodiphénylbuténone et on chauffe au reflux pendant cinq heures.

Après addition prudente d'eau, on recueille la phase étherée, sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide pour isoler le produit d'addition comme dans la méthode A.

B - Description des composés préparés

1) Type (Va)



Morpholino-4 triphényl-1,1,3 butène-1 ol-3

8

R = -C₆H₅ ; -N< = Morpholyle

Rdt = 56 p.100 méthode A ; 42 % méthode B

Cristaux blancs ; F (éthanol 95) = 131,5°C

P.M. calc. = 385,5 ; tr. 386,5 (méthode 1)

Analyse élémentaire C₂₆H₂₇N O₂

calc. % : C = 81,00 H = 7,06 N = 3,63

tr. : 81,25 7,22 3,72

Chlorhydrate : cristaux blancs ; F (éthanol-éther) = 205°C

P.M. calc. = 422,0 ; tr. 424,3 (méthode 2).

Pipéridino-4 triphényl-1,1,3 butène-1 ol-3

9

R = -C₆H₅ ; -N< = Pipéridyle

Rdt = 64 p.100 méthode A ; 41 p.100 méthode B

Cristaux blancs ; F (éthanol 90) = 112°C

P.M. calc. = 383,5 ; tr. 383,6 (méthode 1)

Analyse élémentaire C₂₇H₂₉N O

calc. % : C = 84,55 H = 7,62 N = 3,65

tr. : 84,32 7,51 3,78.

Pyrrolidino-4 triphényl-1,1,3 butène-1 one-3

10R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N} \ltimes$ = Pyrrolidinyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 38 p.100 méthode A ; 28 p.100 méthode B

Cristaux blancs ; F (éthanol-éther) = 171°C (déc.)

P.M. calc. = 406 ; tr. 404,6 (méthode 2)

Analyse élémentaire $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N O Cl}$

calc. % :	C = 76,92	H = 6,95	N = 3,45
tr. :	77,15	6,58	3,72.

Pipéridino-4 diphényl-1,1 éthyl-3 butène-1 ol-3

11R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N} \ltimes$ = Pipéridyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 37 p.100 méthode B

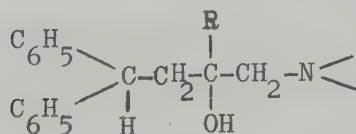
Cristaux blancs ; F (éthanol-éther) = 125°C (déc.)

P.M. calc. = 355,9 ; tr. 356,8 (méthode 2)

Analyse élémentaire $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N O Cl}$

calc. % :	C = 74,27	H = 8,13	N = 3,77
tr. :	74,48	8,32	3,85.

2) Produits d'hydrogénation des composés (Va)



Morpholino-4 triphényl-1,1,3 butanol-3

12R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N} \ltimes$ = Morpholyle

Rdt = 85 p.100

Cristaux blancs ; F (éthanol 90) = 74°C

P.M. calc. = 386,5 ; tr. 387,1 (méthode 1)

Analyse élémentaire $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N O}_2$

calc. % :	C = 80,79	H = 7,30	N = 3,62
tr. :	81,11	7,32	3,48.

Pipéridino-4 triphényl-1,1,3 butanol-3

13R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N}<$ = Pipéridyle

Rdt = 89 p.100

Cristaux blancs : F (éthanol 90) = 93,5°C

P.M. calc. = 385,5 ; tr. 384,2 (méthode 1)

Analyse élémentaire $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N O}$

calc. % :	C = 84,11	H = 8,10	N = 3,63
tr. :	84,41	8,03	3,52.

III - PRODUITS D'ADDITION DE LA THIOUREEA - Mode opératoire

Dans une fiole d'ermeneyer contenant une solution d'aminodiphénylbuténone (0,10 mole) dans l'éthanol absolu (20 à 30 cm³), on ajoute une solution renfermant 0,1 mole de thiourée dans environ 40 à 50 cm³ d'éthanol absolu porté à 40-50°C. Le mélange est alors refroidi sous courant d'eau froide.

Si le produit de la réaction ne précipite pas spontanément au bout de quatre à cinq minutes, on peut faciliter son apparition à l'aide d'une baguette de verre, selon la technique habituelle de la cristallisation.

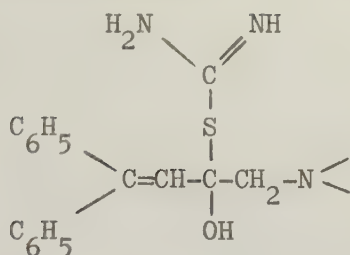
Après essorage, on lave le précipité avec de l'éthanol refroidi dans un bain de glace, puis de l'éther anhydre.

Après dessiccation, le solide obtenu est recristallisé. Les meilleurs résultats ont été obtenus par refroidissement des solutions dans l'éthanol, l'isopropanol, ou dans un mélange isopropanol-éther (5 + 1).

B - Description des composés préparés

1°) A partir des aminodiphénylbuténones :

type (XIIa)



(S-isothiouréido)-3 diphényl-1,1 morpholino-4 butène-1 ol-3

14

-N< = morpholyle

Rdt = 43 p.100

Cristaux blancs ; F (isopropanol-éther) = 129° (déc.)

Analyse élémentaire $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

calc. % :	C = 65,76	H = 6,57	N = 10,96
tr. :	65,69	6,68	10,99.

(S-isothiouréido)-3 diphényl-1,1 pipéridino-4 butène-1 ol-3

15

-N< = pipéridyle

Rdt = 46 p.100

Cristaux blancs ; F (isopropanol-éther) = 127° (déc.)

Analyse élémentaire $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O S}$

calc. % :	C = 69,27	H = 7,10	N = 11,01
tr. :	69,08	6,96	11,11.

(S-isothiouréido)-3 diphényl-1,1 pyrrolidino-4 butène-1 ol-3

16

-N< = pyrrolidinyle

Rdt = 49 p.100

Cristaux blancs ; F (isopropanol) = 170° (déc.)

Analyse élémentaire $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O S}$

calc. % :	C = 68,59	H = 6,85	N = 11,43
tr. :	68,78	6,71	11,68.

(S-isothiouréido)-3 diphényl-1,1 diallylamino-4 butène-1 ol-3

17

-N< = diallylamino

Rdt = 36 p.100

Cristaux blancs ; F (isopropanol-éther) = 180° (déc.)

Analyse élémentaire $C_{23}H_{27}N_3O S$

calc. % :	C = 71,19	H = 6,91	N = 10,67
tr. :	70,92	7,08	10,51.

(S-isothiouréido)-3 diphényl-1,1 diisopropylamino-4 butène-1 ol-3

18

-N< = diisopropylamino

Rdt = 25 p.100

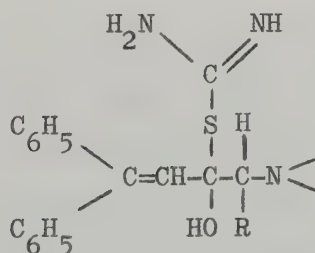
Cristaux blancs ; F (éthanol) = 151°C. (déc.)

Analyse élémentaire $C_{23}H_{31}N_3O S$

calc. % :	C = 69,48	H = 7,86	N = 10,57
tr. :	69,09	7,61	10,79.

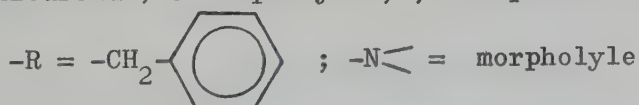
2°) A partir des aminodiphénylbuténones alcoylées

type (XIII)



(S-isothiouréido)-3 triphényl-1,1,5 morpholino-4 pentène-1 ol-3

19



Rdt = 17 p.100

Cristaux blancs ; F (isopropanol) = 161°C (déc.)

Analyse élémentaire $C_{28}H_{31}N_3O_2 S$

calc. % :	C = 66,79	H = 7,55	N = 10,16
tr. :	67,12	7,70	9,80.

CHAPITRE II

REACTIONS DU SYSTEME CARBONYLE CONJUGUE FAISANT INTERVENIR DES CYCLISATIONS

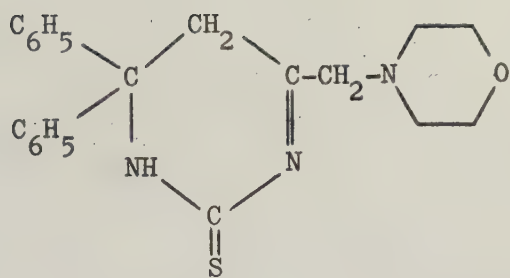
Alors que la thiourée forme, avec les aminodiphénylbuténones (III), en milieu "neutre", des composés d'addition peu stables (chapitre I), les mêmes réactifs donnent, par chauffage en milieu fortement basique (potasse, éthylate de sodium) dans des conditions rappelant celles qui sont décrites dans (33), des combinaisons insolubles stables.

L'analyse chimique montre que ces produits résultent d'une condensation avec élimination d'une molécule d'eau entre thiourée et aminodiphénylbuténone.

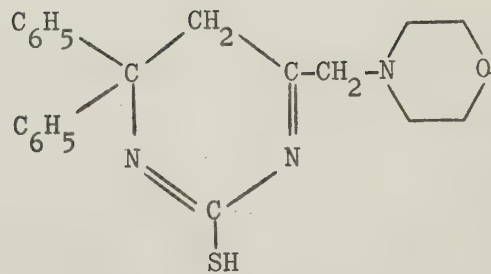
On peut, à partir de ces données, imaginer huit formules cycliques (XVII 1 à 8) ainsi que deux formules ouvertes résultant d'une addition 1-2 suivie de déshydratation (XVII 9 et 10).

Nous avons essayé de faire un choix entre ces diverses structures en confrontant trois séries de données basées sur :

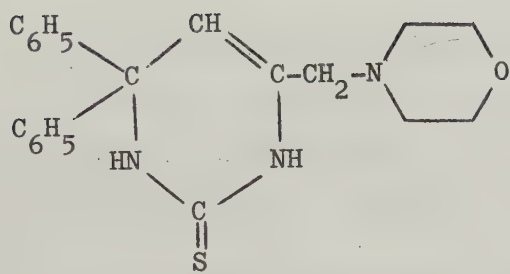
- la précipitation par le nitrate d'argent et la réaction colorée que donnent avec le nitroprussiate les composés à groupement -SH ;
- l'étude du spectre IR ;
- l'étude du spectre de RMN.



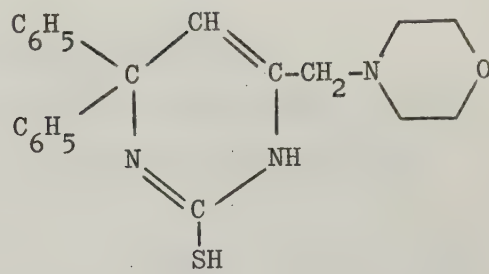
(1)



(2)

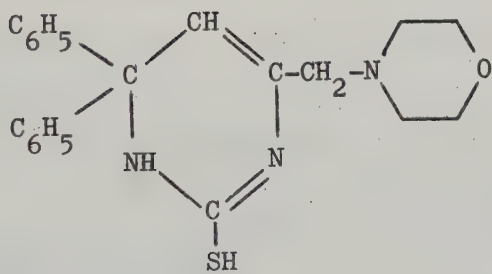


(3)

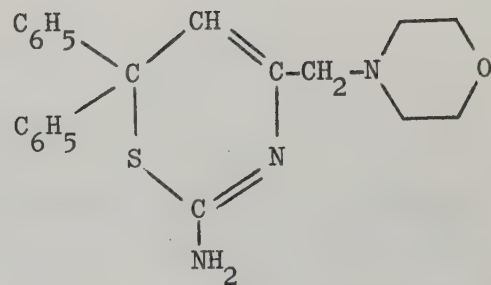


(4)

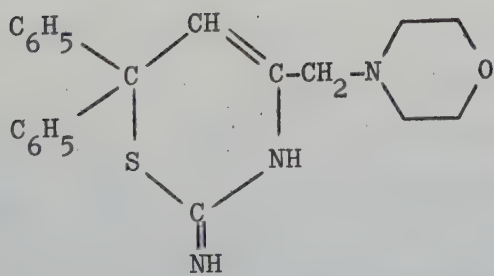
(XVII)



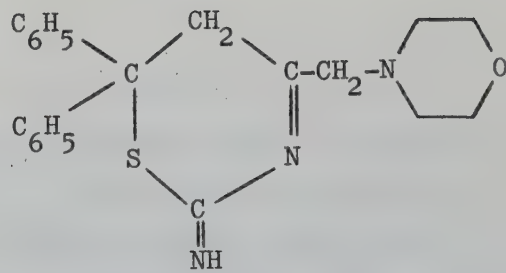
(5)



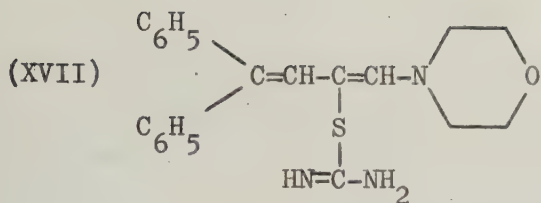
(6)



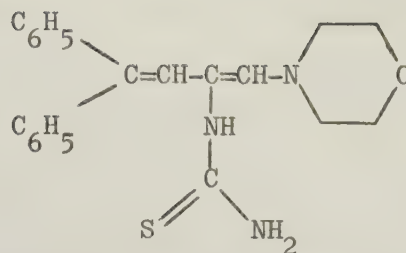
(7)



(8)



(9)



(10)

a) Réactions au nitrate d'argent et au nitroprussiate

Ces réactions, positives avec les thiols, sont également positives, avec moins d'intensité, dans le cas de la thiourée, à la faveur sans doute de la tautomérie thiourée - isothiourée.

Le fait qu'elles soient négatives avec les composés de type (XVII) est défavorable à la structure (XVII-10) qui devrait avoir un comportement voisin de celui de la thiourée. Il est également en opposition avec les structures (XVII - 2, 4 et 5) qui portent un -SH libre. Toutefois, on ne peut baser des conclusions définitives sur des réactions négatives.

b) Spectre IR

Le spectre IR des composés de type XVII présente les caractéristiques suivantes :

- Fréquences 1210 cm^{-1} et 1455 cm^{-1} attribuables à une double liaison $>\text{C}=\text{S}$ (44), compatibles également avec des couples de tautomères tels que 3 $\rightleftharpoons$ 4, mais excluant les structures iminothiazines avec un atome de soufre intracyclique 6, 7 et 8.

- Fréquence 1695 cm^{-1} , d'attribution délicate : elle ne saurait être imputée à un groupement carbonyle conjugué, celui-ci apparaissant, dans les composés de type (III) à 1680 cm^{-1} ; elle est de valeur trop basse pour un carbonyle isolé, témoin d'une addition 1-4 ; on peut penser que cette bande est liée à une liaison $-\text{C}=\text{N}$ au voisinage d'un soufre, ce qui est peu compatible avec 3 et 10. Mais on peut également attribuer cette bande à une vibration de déformation de-NH, ce qui est compatible avec 3 et 10.

- L'absence d'un doublet entre 3300 cm^{-1} et 3500 cm^{-1} rend peu vraisemblables les formules 6, 9 et 10 qui portent des groupements -NH_2 . (Dans la thiourée, on observe un doublet à $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$)

c) Spectre de RMN

Les résultats de la RMN apportent d'autres informations. En particulier, le spectre du composé (XVII) présente des éléments compatibles avec toutes les hypothèses structurales :

- 10 protons benzéniques entre 7 et 7,5 p.p.m.
- 2 protons du -CH_2 portant le cycle morpholine à 2,98 p.p.m
- CH_2 du cycle morpholine soit :
 - 4 protons voisins de l'azote : signal centré sur 2,3 p.p.m.
 - 4 protons voisins de l'oxygène : signal centré sur 3,6 p.p.m.

Plus caractéristiques sont les éléments suivants :

- signal à 5,2 p.p.m. attribuable à un proton oléfinique et compatible avec 3, 4, 5, 6, 7 ;
- 2 protons échangeables correspondant respectivement à un pic à 8,15 p.p.m. et à un signal centré vers 7,62 p.p.m., c'est-à-dire dans le massif benzénique. Ces deux protons échangeables sont compatibles avec les formules 3, 4, 5, 6, 7.

Les éléments apportés par la RMN sont les plus catégoriques : ils éliminent :

- les formules 9 et 10 non cycliques (3 protons échangeables et 2 protons oléfiniques) ;
- les formules 1, 2 et 8 qui ne présentent pas de proton oléfinique et n'ont qu'un seul proton échangeable.

Ils laissent le choix entre les structures 3, 4, 5, 6 et 7.

La spectrographie IR conduit, comme on l'a vu, à éliminer les structures 6 et 7. Restent donc les structures 3, 4 et 5 : 4 et 5 sont en

contradiction avec les réactions négatives au nitroprussiate de sodium et au nitrate d'argent, ainsi qu'avec les fréquences IR attribuables au groupement >C=S (1455 cm^{-1} et 1210 cm^{-1}).

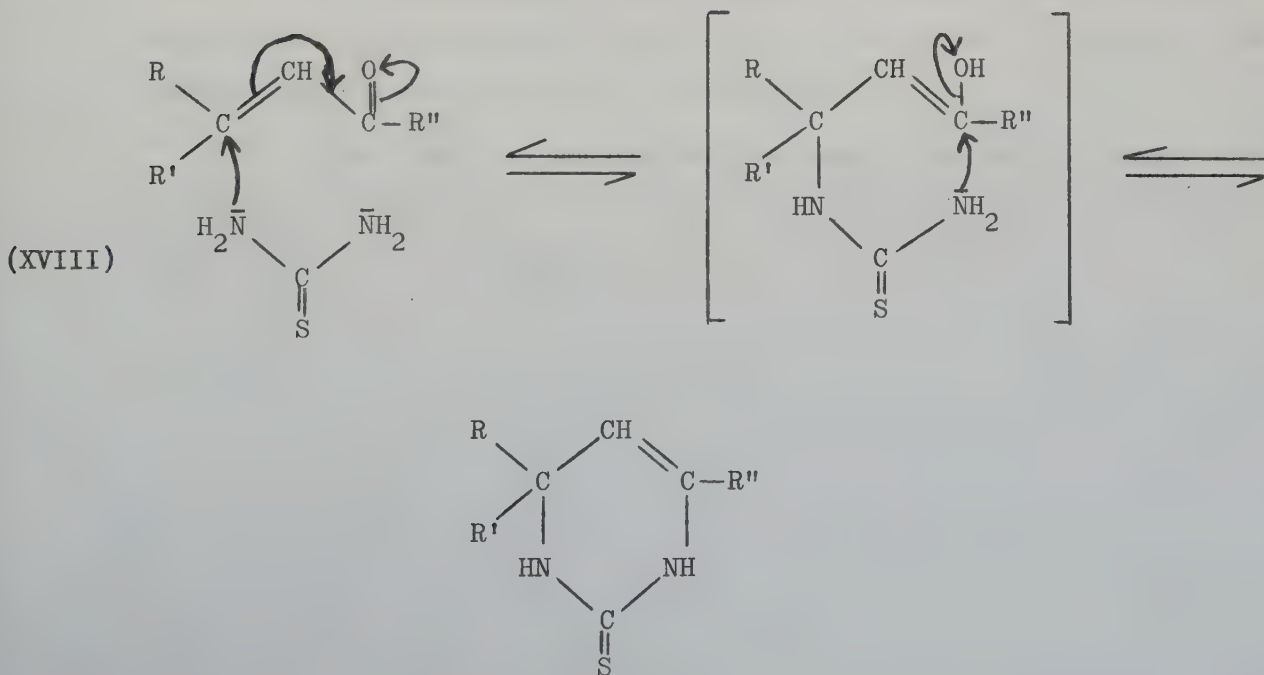
La structure 3 est en accord avec toutes les données précédentes à l'exception de la fréquence IR 1695 cm^{-1} dont l'attribution est d'ailleurs douteuse.

Cette formule 3 que nous retenons comme la plus vraisemblable est d'ailleurs en accord avec les conclusions de WILLEMS et VANDENBERGHE (33).

Il faut remarquer, en outre, que le produit pourrait être constitué par plusieurs tautomères : 3 dominant étant en équilibre avec 4 et (ou) 5. Mais cette hypothèse s'accorde mal avec les réactions négatives avec le nitroprussiate et le nitrate d'argent. WILLEMS et VANDENBERGHE (33) ont d'ailleurs formulé, à propos d'une série voisine, des conclusions identiques, en excluant la forme mercaptopyrimidine proposée antérieurement par MATHES et col. (45) pour retenir la structure pyrimidine-thione.

La formation des combinaisons cycliques de type (XVII-3) comporte une double attaque de la cétone éthylénique par la molécule de thiourée dont plusieurs mécanismes peuvent rendre compte.

Pour WILLEMS et VANDENBERGHE (33) la thiourée réaliserait en premier lieu une addition 1-4 d'un azote sur la cétone éthylénique. Dans un tel schéma, la réaction se poursuivrait par une attaque du second azote de la thiourée sur le carbone porteur du $-\text{OH}$, suivie d'une déshydratation.



Nous ne saurions exclure un tel mécanisme ; toutefois, dans la mesure où nos cétones éthyléniques sont encombrées ($R = R' = -C_6H_5$) et se prêtent mal aux additions 1-4 (voir chapitre I), il nous paraît possible d'invoquer une autre séquence réactionnelle.

La formation d'un produit d'addition 1-2 du type (XIIa) pourrait constituer le premier stade de la condensation. Toutefois, cette hypothèse est peu vraisemblable pour deux raisons :

1) le deuxième stade de l'attaque a peu de chances de se réaliser sur une double liaison qui n'appartient plus à un système carbonyle conjugué ;

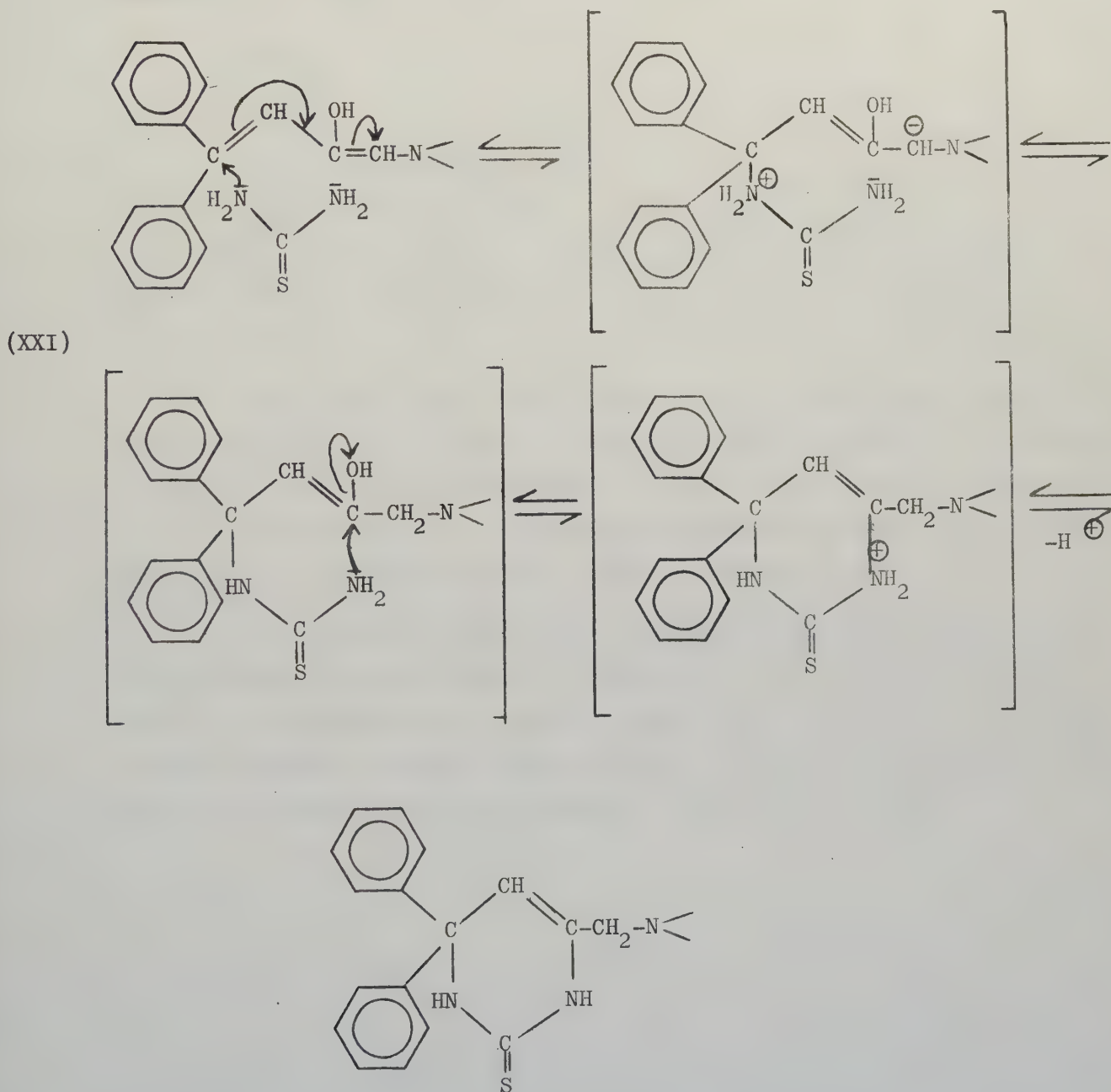
2) la formation de composés d'addition tels que l'hémithioacétal (XIIa) se réalise en milieu neutre, mais pas en présence de potasse. De plus, si on a formé le composé d'addition (XIIa) en milieu neutre, l'action de la potasse fait disparaître le précipité, avec retour à une solution colorée indiquant la libération de la cétone initiale.

Il semble que les produits d'addition au carbonyle, précédemment décrits (XIIa), se forment réversiblement à la faveur d'un contrôle cinétique en milieu "neutre" et que, par addition de potasse et chauffage, les réactants (thiourée et aminodiphénylbuténone) soient libérés et se recombinent pour former une combinaison différente, plus stable, qui, par attaque concertée d'un groupement $-NH_2$ et perte du OH, fermerait l'hétérocycle (XIX).

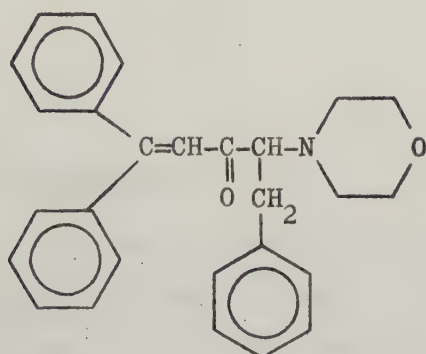
On peut également considérer que le milieu alcalin favorise la formation d'un énolate (XXb) qui pourrait d'ailleurs être stabilisé par chélation avec l'azote selon le schéma (XX).

L'existence de cette forme est étayée par le fait que les aminodiphénylbuténones prennent en milieu alcalin une teinte rouge orangée réversible à l'acidification.

Dans ces conditions, la cétone réagissant sous forme d'énol (un petit nombre de molécules existant à l'état non salifié (XXc), le départ de l' OH , concerté avec l'attaque du second NH_2 de la thiourée, serait compatible avec une addition 1-4 que nous n'avons jamais observée isolément (XXI).



L'intervention de l'énol trouve un appui dans le fait que le dérivé benzylé 24 ne donne pas de dérivé cyclisé ; or, son émolisation ne peut affecter qu'un hydrogène en α du carbonyle et elle paraît inexistant dans la mesure où sa dissolution en milieu alcalin ne modifie pas sa coloration jaune.



24

Nous avons isolé trois composés (20, 21, et 22) sous forme de base avec des rendements peu élevés. La condensation s'accompagne d'une abondante formation de résines imputables à la fragilité de l'énolate : en effet, le dérivé benzylé 24 qui ne paraît pas émolisable, ne donne pas de cyclisation, mais est retrouvé inaltéré en fin de réaction.

Il faut enfin signaler que la benzalacétophénone réagit avec la thiourée pour former un composé d'addition 23 avec un rendement élevé (81 %) : le mécanisme de la réaction semble alors passer par une réaction de type Michael facile (le carbone en β du carbonyle est bien dégagé) suivie d'une attaque sur le carbonyle avec élimination de OH^- .

PARTIE EXPERIMENTALE (*)

I - MODE OPERATOIRE

Dans une fiole tricol de 300 cm³ munie d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'un dispositif d'agitation magnétique, on introduit 0,20 mole de thiourée (environ 15 g), 0,20 mole de potasse en pastilles (environ 12 g) et 150 cm³ d'éthanol.

On chauffe, et lorsque tout est dissous on rajoute 0,10 mole d'aminodiphénylbuténone en solution dans 50 cm³ d'éthanol.

On porte au reflux pendant 2 h 30 en agitant puis laisse refroidir.

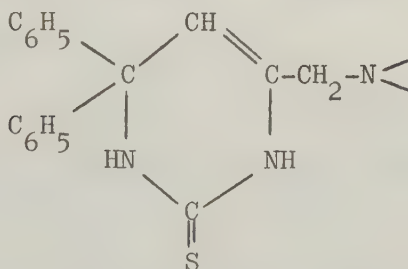
Si le produit de cyclisation ne précipite pas spontanément, on rajoute 40 à 50 cm³ d'eau et laisse au repos une nuit. On filtre et recristallise.

(*) Les méthodes et appareillages utilisés pour les contrôles de pureté, les analyses élémentaires et fonctionnelles ainsi que pour les spectres IR ou RMN sont les mêmes que ceux qui sont mentionnés chapitre I, page 17.

II - DESCRIPTION DES COMPOSES PREPARES

A - Dérivés des aminodiphénylbuténones

Formule générale



(Morpholino-1' méthyl)-6 diphényl-4,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine thione-2 20

>N- = morpholyle

Rdt = 37 p.100

Cristaux blancs ; F (éthanol) = 243°C

P.M. calc. = 365,5 ; tr. 366,5 (méthode 1)

Analyse élémentaire C₂₁H₂₃N₃O S

calc. % : C = 69,01 H = 6,34 N = 11,50

tr. : 69,27 6,38 11,59.

(Pipéridino-1' méthyl)-6 diphényl-4,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine thione-2 21

>N- = pipéridyle

Rdt = 31 p.100

Cristaux blancs ; F (méthanol) = 146°C

P.M. calc. = 363,5 ; tr. 361,3 (méthode 1)

Analyse élémentaire C₂₂H₂₅N₃S

calc. % : C = 72,69 H = 6,93 N = 11,56

tr. : 72,82 6,86 11,49.

(Méthyl-4' pipérazinyl-1' méthyl)-6 diphényl-4,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine
thione-2 22

>N- = méthyl-4 pipérazinyl

Rdt = 26 p.100

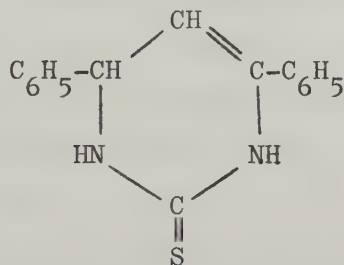
Cristaux blancs ; F (éthanol 95) = 231,5°C

P.M. calc. = 378,5 ; tr. 380,3 (méthode 1)

Analyse élémentaire $C_{22}H_{26}N_4S$

calc. % :	C = 69,80	H = 6,92	N = 14,80
tr. :	69,65	6,75	14,61.

B - Dérivé de la benzalacétophénone



Diphényl-4,6 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine thione-2

23

Rdt = 81 p.100

Cristaux blancs ; F (éthanol 95) = 183°C

Analyse élémentaire $C_{16}H_{14}N_2S$

calc. % :	C = 72,14	H = 5,30	N = 10,51
tr. :	72,32	5,19	10,62.

CHAPITRE III

REACTIONS METTANT EN JEU LE GROUPEMENT AMINOMETHYLE

Le groupement aminométhyle des aminodiphénylbuténones offre deux points d'attaque aux réactifs. En premier lieu, l'azote basique semblait devoir présenter des propriétés banales. En ce qui concerne le $-CH_2$ activé par le voisinage du carbonyle, il paraissait susceptible de subir les réactions des cétones.

En l'absence de données bibliographiques sur l'alcoylation des α -aminocétones, il nous a paru intéressant d'appliquer cette réaction aux composés dont nous disposions et cette étude nous a amené à envisager en outre, la transposition selon STEVENS (46 à 53).

Nos résultats seront donc exposés sous trois rubriques :

I - Propriétés de la fonction amine.

II - Alcoylation.

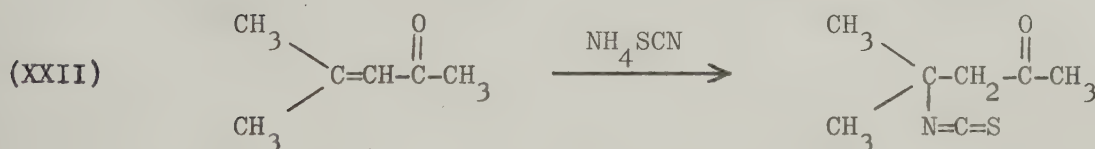
III - Transposition selon STEVENS.

I - PROPRIETES DE LA FONCTION AMINE DES AMINODIPHENYLBUTENONES

L'azote basique présente les caractères prévisibles : il est régulièrement titrable par l'acide perchlorique en milieu acétique (43) et il autorise la formation de sels utilisables aux fins d'isolement (tel est le cas des chlorhydrates).

En outre, nous avons mis en évidence, fortuitement, la formation de sulfocyanates insolubles dans l'eau, bien cristallisés.

En effet, la fixation de l'ion sulfocyanogène sur les doubles liaisons est une réaction connue et WILLEMS et VANDENBERGHE (33) ont fixé les éléments de cet ion sur la double liaison de l'oxyde de mésityle (XXII).

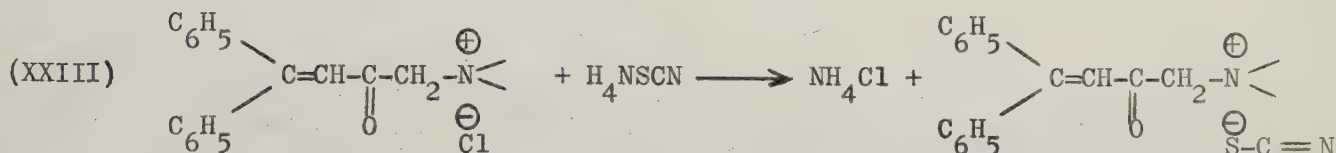


Cherchant à reproduire cette réaction d'addition, nous avons mis en contact une solution éthanolique de thiocyanate d'ammonium avec des solutions de chlorhydrates d'aminodiphénylbuténones et nous avons recueilli des précipités plus stables que les combinaisons avec la thiourée et l'acide dithiocarbamique, notamment vis-à-vis des solvants polaires (voir chapitre II).

Leur spectre IR présente de très nombreux éléments communs avec les cétones de départ, en particulier en ce qui concerne les zones 1600 cm^{-1} et $1680-1700\text{ cm}^{-1}$. La seule différence réside dans la présence d'une très forte bande à 2050 cm^{-1} imputable au groupement $-\text{C}\equiv\text{N}$. D'autre part, le spectre de RMN dans le DMSO est pratiquement identique à celui de la cétone de départ. Il est donc très improbable que l'on ait affaire à une addition 1-2 ou 1-4.

Comme les réactions de l'ion sulfocyanure (coloration avec les sels ferriques, précipitation avec le nitrate d'argent) se manifestent

immédiatement en solution hydro-alcoolique, il semble qu'on ait affaire à un sel produit par simple réaction de double décomposition (schéma XXIII), ce qui est confirmé par la formation concomitante de chlorure d'ammonium.



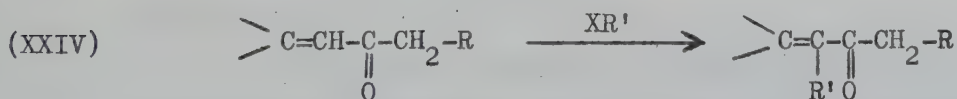
Enfin, les ammoniums quaternaires paraissent se former normalement, la seule difficulté étant, dans certains cas, leur purification. Nous avons pu préparer quatre termes qui ont été soumis à la transposition selon STEVENS, soit à l'état brut, soit après purification.

II - ALCOYLATION DES AMINODIPHENYLBUTENONES

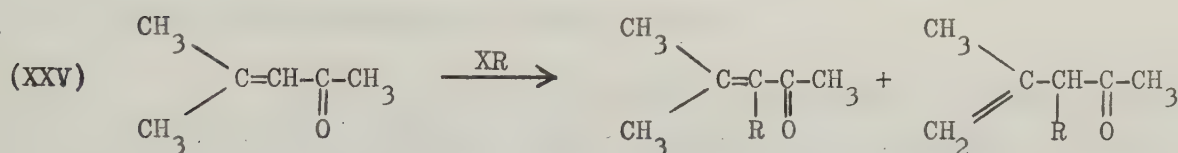
L'alcoylation des cétones, préalablement métallées par action d'une base forte, conduit à des substitutions simples ou multiples.

Dans le cas présent, on observe plusieurs particularités. En premier lieu, la présence, sur le méthylène activé, d'une fonction amine dont il était difficile de prévoir l'influence. En outre, la fonction cétone, comporte ici deux types d'hydrogènes substituables : l'hydrogène éthylénique et les hydrogènes du groupement aminométhyle.

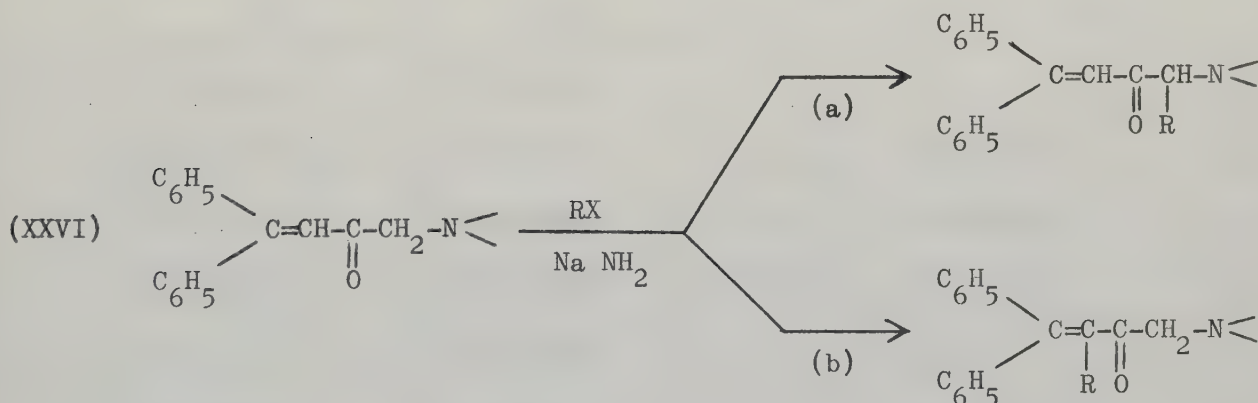
La bibliographie décrit divers exemples d'alcoylation de cétones α -éthyléniques (54 à 60) : selon CONIA (60), lorsque l'alcoylation peut affecter un $-\text{CH}_2$ ou un H éthylénique en α , c'est la plupart du temps la fonction éthylénique qui est affectée.



La substitution peut également s'accompagner d'une migration de la double liaison. Cette possibilité se rencontre conjointement à la précédente dans le cas de l'oxyde de mésityle qui donne un mélange de deux dérivés alcoylés (60) :



Dans le cas présent, la migration de la double liaison n'étant pas possible, les antécédents laissaient donc prévoir pour une monoalcoylation, deux évolutions possibles avec une probabilité plus grande pour la voie (b) (XXVI)



Nous avons étudié les conditions d'une monoalcoylation en traitant les cétones par l'amidure de sodium avant de faire réagir le dérivé halogéné. En effet, le choix de l'agent métallant était assez réduit puisque les organométalliques, aussi bien que les métaux alcalins ou les hydrures, risquaient de donner des réactions d'addition au carbonyle plutôt que de déplacer un hydrogène mobile.

En ce qui concerne le solvant, l'utilisation de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide n'a donné que de faibles rendements avec l'halogénure le plus réactif (bromure de benzyle) et est demeurée

sans résultat dans les autres cas. Nous avons dû, pour obtenir des rendements convenables, utiliser un solvant à point d'ébullition suffisamment élevé, comme le toluène.

Nous avons opposé, dans ces conditions, des quantités équimoléculaires de cétone, d'amidure et d'halogénure et obtenu des dérivés monosubstitués correspondant au schéma (XXVIa).

La réaction a été appliquée à une gamme de composés de réactivité variable. Les rendements sont conditionnés non seulement par cette réactivité, mais également par les difficultés d'isolement des produits formés (Tableau III).

TABLEAU III

-R	-N<	Rdt	Isolé sous forme de	N°
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Morpholine	69 %	Base	<u>24</u>
$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Morpholine	73 %	Chlorhydrate	<u>25</u>
$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	Morpholine	35 %	Chlorhydrate	<u>26</u>
$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Morpholine	72 %	Chlorhydrate	<u>27</u>
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Pipéridine	71 %	Base	<u>28</u>
$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Pipéridine	78 %	Chlorhydrate	<u>29</u>
$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Pipéridine	64 %	Chlorhydrate	<u>30</u>
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Pyrrolidine	61 %	Thiocyanate	<u>31</u>
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Diéthylamine	58 %	Thiocyanate	<u>32</u>

Tous ces dérivés alcoylés ont été reconnus purs en CCM et leur structure a été établie par l'analyse chimique, l'étude du spectre IR et surtout du spectre de RMN.

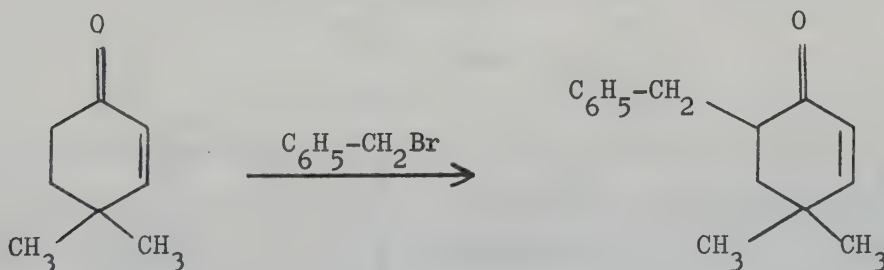
En IR, le spectre de la diphénylbuténone benzylée 24 ne montre pas de différence appréciable avec celui de la cétone de départ.

On y retrouve, en effet, les deux éléments les plus caractéristiques : la fréquence carbonyle conjugué vers 1680 cm^{-1} et un ensemble complexe vers 1600 cm^{-1} qui comprend des bandes à 1590 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} avec épaulement à 1620 cm^{-1} imputables au système diphényléthylène conjugué au carbonyle. Ces renseignements confirment la conservation de la structure générale des cétones de départ, sans nous indiquer le site de l'alcoylation.

Le spectre de RMN du même composé comprend, outre les signaux caractéristiques des protons des noyaux benzéniques, du cycle morpholine et du groupement $-\text{CH}-\text{CH}_2-$, un singulet à 6,55 p.p.m. caractéristique du proton oléfinique.

Il ne fait pas de doute, en conclusion, que l'alcoylation ait respecté l'hydrogène éthylénique pour affecter le $-\text{CH}_2-$. Cette évolution est donc en contradiction avec les nombreux exemples d'alcoylation à l'hydrogène éthylénique. On connaît toutefois quelques cas dans lesquels c'est la substitution au niveau du méthylène qui l'emporte, notamment en ce qui concerne la benzylation de la diméthyl-4,4 cyclohexénone (60).

(XXVII)



Dans le cas présent, on est en droit d'imputer l'alcoylation préférentielle du $-\text{CH}_2-$ au voisinage de la fonction amine, à un mécanisme faisant intervenir une transposition de STEVENS. Pour vérifier le bien fondé de cette hypothèse, nous avons préparé une série d'ammoniums quaternaires à partir de nos aminodiphénylbuténones et les avons placés dans des conditions propres à réaliser cette transposition.

III - TRANSPOSITION DE STEVENS

STEVENS a montré (46 à 49) que les ammoniums quaternaires de structure (XXVIIIa) donnaient naissance par chauffage en milieu basique fort (éthylate de sodium par exemple) à des amines tertiaires formées par migration d'un des substituants de l'azote. (XXVIII)

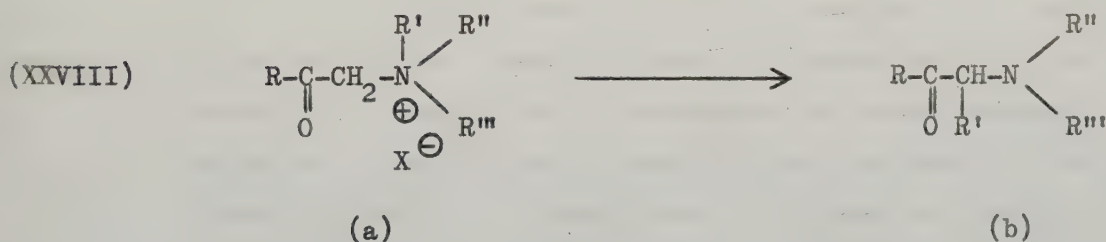
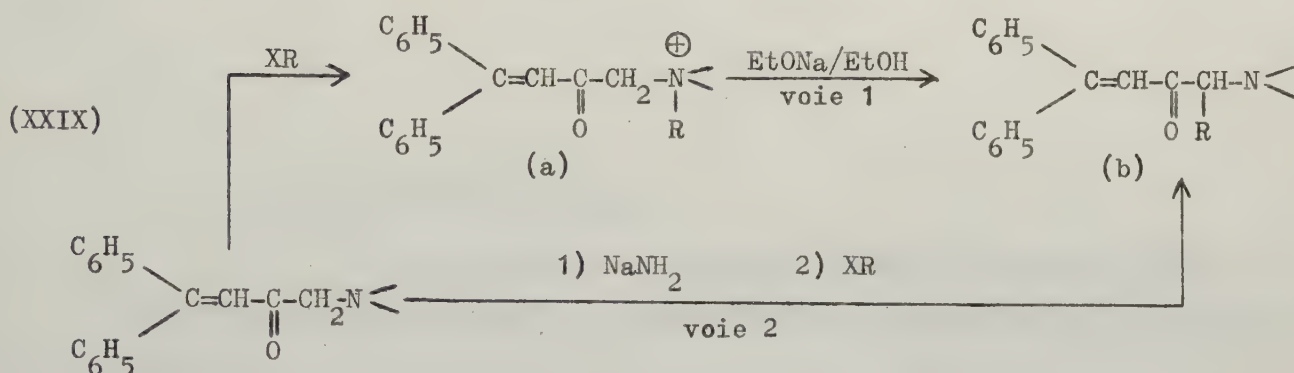


TABLEAU IV

$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}^+ \\ \diagdown \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \quad \text{R} \end{array} $		
-R	-N<	N°
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Morpholine	<u>33</u>
$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Morpholine	<u>34</u>
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Pipéridine	<u>35</u>
$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Pipéridine	<u>36</u>

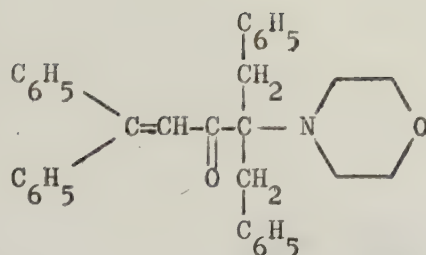
Nous avons appliqué cette réaction aux ammoniums (Tableau IV) dérivés de nos aminocétones et constaté qu'ils donnaient naissance à des amines alcoylées sur le carbone porteur de l'azote, et identiques aux dérivés préparés par alcoylation après action d'une base.



Cette constatation oblige à considérer la possibilité d'une alcoylation en deux stades : formation d'ammonium quaternaire dans un premier temps (XXIXa) suivie de la transposition de cet ammonium en amine alcoylée au carbone (XXIXb). Cette hypothèse est confirmée partiellement par l'expérience suivante : on chauffe dans le toluène des quantités équimoléculaires (0,1 mole) d'une aminodiphénylbuténone, de bromure de benzyle et d'amidure de sodium. Après cinq minutes de chauffage, on détruit les combinaisons basiques par addition de chlorure d'ammonium. On isole, après traitement du mélange, à côté de la cétone de départ, 0,03 mole d'ammonium quaternaire. Lorsque la réaction est poursuivie trois heures, on isole seulement le dérivé alcoylé de type (XXIXb).

Nous n'avons pas pu préparer le dérivé dibenzylé (XXX) en opérant l'alcoylation directe par la voie 2 du schéma (XXIX), mais il faut remarquer que le dérivé benzylé de type (XXIXb) se laisse malaisément quaternariser ; de sorte que cet échec est compatible avec une alcoylation indirecte selon la voie 1 du schéma (XXIX) qui requiert un intermédiaire ammonium quaternaire.

(XXX)



En conclusion,

- les aminodiphénylbuténones étudiées subissent, sous l'action des agents alcoylants, une substitution au méthylène du groupe aminométhyle ;

- cette sélectivité, qui va à l'encontre de la plupart des exemples cités dans la bibliographie (54 à 60), peut être attribuée à un mécanisme en deux temps par quaternarisation, suivie de transposition de STEVENS.

PARTIE EXPERIMENTALE (*)

I - ACTION DU THIOCYANATE D'AMMONIUM

A - Mode opératoire

On dissout, d'une part, 0,10 mole de chlorhydrate d'aminodiphénylbuténone dans le minimum d'éthanol à 95 à l'ébullition (70 à 80 cm³) et, d'autre part, 0,10 mole (environ 8 g) de thiocyanate d'ammonium dans les mêmes conditions (30 à 40 cm³ d'éthanol).

On mélange les solutions éthanoliques et refroidit sous courant d'eau.

Le précipité qui apparaît est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé.

(*) Les méthodes et appareillages utilisés pour les contrôles de pureté, les analyses élémentaires et fonctionnelles ainsi que pour les spectres IR ou RMN sont indiqués chapitre I, page 17.

B - Description des composés préparés

1°) Dérivé des aminodiphénylbuténones

Thiocyanate de la pipéridino-4 diphényl-1,1 butène-2 one-3

2

Rdt = 96 p.100

Cristaux blancs ; F (méthanol) = 210°C (déc.)

Analyse élémentaire $C_{22}H_{24}N_2O S$

calc. % :	C = 72,49	H = 6,64	N = 7,68
tr. :	72,72	6,51	7,70.

2°) Dérivés des aminodiphénylbuténones alcoylées

Ces composés sont décrits pages ~~50~~ 51 et portent les numéros 31 et 32.

II - ALCOYLATION DES AMINODIPHENYLBUTENONES

A - Mode opératoire

A 0,11 mole d'amidure de sodium préparé selon (61) dans 100 cm³ d'ammoniac liquide, on ajoute 0,10 mole d'aminodiphénylbuténone en solution dans l'éther anhydre (50 cm³ environ).

On agite pendant deux heures, puis on ajoute 0,10 mole d'halogénure en solution dans 150 cm³ de toluène anhydre. On chasse l'ammoniac et on porte au reflux du toluène pendant quatre heures.

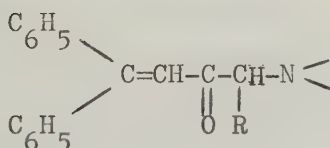
Après refroidissement, on hydrolyse par addition d'eau. On décante, sèche la phase organique et évapore sous vide.

Les produits d'alcoylation sont isolés sous forme de base, de chlorhydrate ou de thiocyanate.

Dans ce dernier cas, on dissout le résidu d'évaporation dans l'éther et on ajoute de l'éthanol saturé de gaz chlorhydrique jusqu'à fin de précipitation. Les solvants sont chassés par évaporation et le chlorhydrate qui se présente comme une huile épaisse est dissous dans 70 à 80 cm³ d'éthanol. On procède alors comme il est indiqué au paragraphe I.

B - Description des composés préparés

Formule générale



Morpholino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3

24

R = -CH₂-C₆H₅ ; -N< = morpholyle

Rdt = 69 p.100

Cristaux jaunes ; F (isopropanol) = 139°C

P.M. calc. = 397,5 ; tr. 398,2 (méthode 1)

Analyse élémentaire C₂₇H₂₇N O₂

calc. % :	C = 81,59	H = 6,84	N = 3,52
tr. :	81,61	7,04	3,59.

Morpholino-4 diphényl-1,1 heptadiène-1,6 one-3

25

R = -CH₂-CH=CH₂ ; -N< = morpholyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 73 p.100

Cristaux jaunes ; F (isopropanol) = 180-182°C (déc.)

P.M. calc. = 383,9 ; tr. 378,4 (méthode 2)

382,6 (méthode 3)

Analyse élémentaire C₂₃H₂₆N O₂ Cl

calc. % :	C = 71,95	H = 6,83	N = 3,65
tr. :	71,79	6,90	3,63.

Morpholino-4 diphényl-1,1 heptène-1 yne-6 one-3

26R = $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; $-\text{N}< =$ morpholyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 34 p.100

Cristaux jaunes ; F (éthanol) = 171-174°C (déc.)

P.M. calc. = 381,9 ; tr. 385,2 (méthode 2)

382,4 (méthode 3)

Analyse élémentaire $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N O}_2 \text{Cl}$

calc. % : C = 72,33 H = 6,33 N = 3,67

tr. : 72,20 6,45 3,59.

Ester éthylique de l'acide morpholino-4 diphényl-1,1 hénène-1 one-3 oïque-6

27R = $-\text{CH}_2-\text{C}\begin{matrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$; $-\text{N}< =$ morpholyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 72 p.100

Cristaux jaunes ; F (éthanol) = 163°C

P.M. calc. = 429,9 ; tr. 425,2 (méthode 2)

430,3 (méthode 3)

Analyse élémentaire $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N O}_4 \text{Cl}$

calc. % : C = 67,04 H = 6,56 N = 3,26

66,89 6,57 3,27.

Pipéridino-4 Triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3

28R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N}< =$ pipéridyle

Rdt = 71 p.100

Cristaux jaunes ; F (méthanol) = 104,5°C

P.M. calc. = 395,5 ; tr. 396,2 (méthode 1)

Analyse élémentaire : $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N O}$

calc. % : C = 85,03 H = 7,39 N = 3,54

tr. : 85,18 7,57 3,57.

Pipéridino-4 diphenyl-1,1 heptadiène-1,6 one-3

29R = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{N}< =$ pipéridyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 78 p.100

Cristaux jaunes ; F (isopropanol) = 188-191°C (déc.)

P.M. calc. = 381,9 ; tr. 379,3 (méthode 2)

380,1 (méthode 3).

Analyse élémentaire $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N O Cl}$

calc. % :	C = 75,47	H = 7,39	N = 3,66
tr. :	75,59	7,31	3,71.

Ester éthylique de l'acide pipéridino-4 diphenyl-1,1 hexène-1 one-3 oïque-6

30R = $-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$; $-\text{N}< =$ pipéridyle

Isolé sous forme de chlorhydrate

Rdt = 64 p.100

Cristaux jaunes ; F (isopropanol) = 176-178°C (déc.)

P.M. calc. = 427,9 ; tr. 426,1 (méthode 2)

428,3 (méthode 3)

Analyse élémentaire $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N O}_3\text{Cl}$

calc. % :	C = 70,15	H = 7,06	N = 3,27
tr. :	70,21	7,11	3,24.

Pyrrolidino-4 triphenyl-1,1,5 pentène-1 one-3

31R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N}< =$ pyrrolidinyle

Isolé sous forme de thiocyanate

Rdt = 61 p.100

Cristaux jaunes ; F (méthanol) = 208°C (déc.)

Analyse élémentaire $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O S}$

calc. % :	C = 76,32	H = 6,40	N = 6,36
tr. :	76,10	6,37	6,08.

Diéthylamino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3

32

$R = -CH_2-C_6H_5$; $-N< =$ diéthylamino

Isolé sous forme de thiocyanate

Rdt = 58 p.100

Cristaux jaunes ; F (éthanol à 30) = 159°C (déc.)

Analyse élémentaire $C_{28}H_{30}N_2O S$

calc. % :	C = 75,97	H = 6,83	N = 6,33
tr. :	76,17	6,86	6,10.

III - TRANSPOSITION DE STEVENS

A - Mode opératoire

1°) Préparation des ammoniums quaternaires

Dans une fiole tricol de 250 cm³, munie d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'un dispositif d'agitation magnétique, on introduit 0,1 mole d'aminodiphénylbuténone dans 50 cm³ d'acétone.

On ajoute à froid 0,15 mole d'halogénure et porte au reflux pendant deux heures. Après addition de 50 cm³ d'éther on filtre et le précipité d'ammonium quaternaire est recristallisé ou dissous immédiatement dans l'éthanol absolu.

2°) Transposition de STEVENS

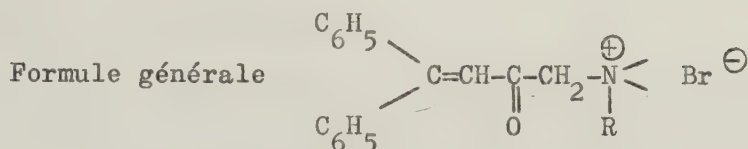
A une solution d'éthylate de sodium (0,50 mole) dans 200 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute à froid 0,10 mole d'ammonium quaternaire en poudre ou en solution dans 50 cm³ d'éthanol.

Puis on chauffe au reflux pendant quatre heures en agitant.

On évapore et le résidu est isolé sous forme de chlorhydrate ou de base.

B - Description des composés préparés

1°) Ammoniums quaternaires



Bromobenzylate de morpholino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3 33

R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N} \leq$ = morpholyle

Rdt = 91 p.100

Cristaux blancs ; F (éthanol-éther) $> 250^\circ\text{C}$ (déc.)

P.M. calc. = 477,5 ; tr. 479,6 (méthode 2).

Bromoallylate de morpholino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3 34

R = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{N} \leq$ = morpholyle

Rdt brut = 86 p.100

Composé utilisé à l'état brut.

Bromobenzylate de pipéridino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3 35

R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{N} \leq$ = pipéridyle

Rdt = 93 p.100

Cristaux blancs ; F (éthanol-éther) $> 250^\circ\text{C}$ (déc.)

P.M. calc. = 475,5 ; tr. 478,1 (méthode 2).

Bromoallylate de pipéridino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3 36

R = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{N} \leq$ = pipéridyle

Rdt brut = 89 p.100

Composé utilisé à l'état brut.

2°) Dérivés résultant de la transposition de STEVENS

Morpholino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3 24

Rdt = 74 p.100.

Morpholino-4 diphényl-1,1 heptadiène-1,6 one-3 25

Rdt = 84 p.100.

Pipéridino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3 28

Rdt = 76 p.100.

Pipéridino-4 diphényl-1,1 heptadiène-1,6 one-3 29

Rdt = 79 p.100.

Ces quatre composés sont décrits au niveau de l'alcoylation
(paragraphe II de ce même chapitre).

CONCLUSIONS

Cette étude d'une série de molécules déjà connues nous a permis de préciser certains points de leur réactivité.

Le groupement carbonyle conjugué avait fait l'objet, antérieurement, de maintes études. Toutefois, les composés que nous avons mis en réaction, présentent deux éléments bien caractéristiques :

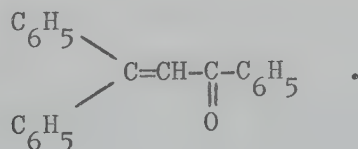
- l'encombrement du C en β du carbonyle
- le groupement aminé en α' du carbonyle.

Ces deux éléments expliquent le comportement des aminodiphénylbuténones vis-à-vis des quatre types de réaction essayés.

I - ADDITION 1-4

Nous ne l'avons jamais observé, du moins en tant que réaction isolée.

L'encombrement stérique peut apporter une explication à cet échec. Toutefois, on connaît (3) des additions 1-4 effectuées avec, il est vrai, des rendements médiocres sur des systèmes éthyléniques conjugués diarylés tels que :



Il semble qu'assez généralement, les additions 1-4 se fassent mieux avec des systèmes dans lesquels l'absence de méthylène en α exclut la possibilité d'énolisation (Tableau V)

TABLEAU V (d'après (3))

Nature de la cétone utilisée	% d'addition 1-4	
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	63 %	13 %
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}$	100 %	85 %
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}}-\text{CH}_3$	100 %	100 %

L'échec de l'addition 1-4 peut être imputé dans notre cas, outre l'effet stérique, à une énolisation du carbonyle favorisée par chélation interne (schéma XX, p. 31, chapitre II) et accrue encore par la basicité du milieu lors des réactions avec les organométalliques.

Dans ces conditions, l'addition 1-4, que son mécanisme soit de type Michael ou processus concerté (cas de magnésiens), ne peut se faire sur un système, certes conjugué, mais ne présentant pas la polarisabilité de la forme cétone.

II - ADDITION 1-2

Les résultats observés montrent une bonne additivité du carbonyle concurrencée par l'addition 1-4.

Là encore, on peut tenter d'interpréter le rôle de l'énolisation dans trois types de réactions :

- l'addition de la thiourée se fait en milieu neutre : la cétone doit exister en équilibre céto-énolique qui est déplacé par la précipitation du produit d'addition de la forme cétonique.

- l'addition des lithiens et magnésiens dans l'éther s'effectue dans un milieu insuffisamment basique pour bloquer la totalité de l'aminodiphénylbuténone sous forme d'énolate, de sorte que l'addition sur le carbonyle est possible.

- nos essais infructueux d'éthynylation dans l'ammoniac liquide impliquent une très forte basicité susceptible de bloquer nos cétones à l'état d'énolate, ce qui peut rendre compte de l'absence de réaction.

Il existe cependant des cas de cétones α -éthyléniques énolisables qui ont été soumises avec succès à l'éthynylation (31).

III - CYCLISATIONS

La formation de pyrimidine-thiones par condensation alcaline de la thiourée avec les aminodiphénylbuténones paraît surprenante dans la mesure où elle met en jeu deux attaques dont l'une affecte le carbone en β du carbonyle.

L'explication peut en être trouvée dans des mécanismes concertés à propos desquels nous formulons plusieurs hypothèses (XVIII, XIX, XXI).

IV - ALCOYLATION DES AMINODIPHENYLBUTENONES

La monoalcoylation au méthylène en α' du carbonyle a été constatée dans tous nos essais, ce qui va à l'encontre de nombreuses observations antérieures faisant état de la substitution de l'H éthylénique en α . Cette évolution est expliquée en invoquant un mécanisme en deux temps avec formation d'un ammonium quaternaire qui subit ensuite une transposition de STEVENS.

Toutes ces conclusions et hypothèses reposent sur un travail de chimie préparative, à finalité thérapeutique : une trentaine de composés ont été préparés et les principaux représentants des diverses séries seront soumis prochainement au triage pharmacologique.

COMPOSES NOUVEAUX PREPARES AU COURS DE CE TRAVAIL

[(Méthyl-4' pipérazinyl)-1']-4 diphényl-1,1 butyne-2 ol-1
 Diallylamino-4 diphényl-1,1 butyne-2 ol-1
 [(Méthyl-4' pipérazinyl)-1']-4 diphényl-1,1 butène-2 one-3
 Diallylamino-4 diphényl-1,1 butène-2 one-3
 Morpholino-4 triphényl-1,1,3 butène-1 ol-3
 Pipéridino-4 triphényl-1,1,3 butène-1 ol-3
 Pyrrolidino-4 triphényl-1,1,3 butène-2 ol-3
 Morpholino-4 diphényl-1,1 éthyl-3 butène-2 ol-3
 Morpholino-4 triphényl-1,1,3 butanol-3
 Pipéridino-4 triphényl-1,1,3 butanol-3
 (S-isothiouréido)-3 morpholino-4 diphényl-1,1 butène-1 ol-3
 (S-isothiouréido)-3 pipéridino-4 diphényl-1,1 butène-1 ol-3
 (S-isothiouréido)-3 pyrrolidino-4 diphényl-1,1 butène-1 ol-3
 (S-isothiouréido)-3 diallylamino-4 diphényl-1,1 butène-1 ol-3
 (S-isothiouréido)-3 diisopropylamino-4 diphényl-1,1 butène-1 ol-3
 (S-isothiouréido)-3 morpholino-4 triphényl-1,1,5 pentène-4 ol-3
 (Morpholino-1' méthyl)-6 diphényl-4,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine-thione-2
 (Pipéridino-1' méthyl)-6 diphényl-4,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine-thione-2
 (Méthyl-4' pipérazinyl-1' méthyl)-6 diphényl-4,4 tétrahydro-1,2,3,4
 pyrimidine-thione-2
 Diphényl-4,6 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine-thione-2
 Morpholino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3
 Morpholino-4 diphényl-1,1 heptadiène-1,6 one-3
 Morpholino-4 diphényl-1,1 heptène-1 yne-6 one-3
 Ester éthylique de l'acide morpholino-4 diphényl-1,1 hexène-1 one-3 oïque-6
 Pipéridino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3
 Pipéridino-4 diphényl-1,1 heptadiène-1,6 one-3
 Ester éthylique de l'acide pipéridino-4 diphényl-1,1 hexène-1 one-3 oïque-6

Pyrrolidino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3

Diéthylamino-4 triphényl-1,1,5 pentène-1 one-3

Bromobenzylate de morpholino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3

Bromoallylate de morpholino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3

Bromobenzylate de pipéridino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3

Bromoallylate de pipéridino-4 diphényl-1,1 butène-1 one-3.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J.A. GAUTIER et C. COMBET FARNOUX, C.R. Acad. Sci., (1963), 257, 956.
- (2) J.A. GAUTIER et C. COMBET FARNOUX, C.R. Soc. Biol., (1964), 158, 501.
- (3) E.P. KOHLER, Amer. Chem. J., (1907), 38 (2), 511.
- (4) E.P. KOHLER et coll., J. amer. chem. Soc., (1932), 54, 4667.
- (5) E.P. KOHLER et C.E. BARNES, J. amer. chem. Soc., (1933), 55, 690.
- (6) E.P. KOHLER et W.D. PETERSON, J. amer. chem. Soc., (1933), 55, 1073.
- (7) V.I. ESAFOV, J. Gen. Chem., (1939), 9, 467.
- (8) V.I. ESAFOV, J. Gen. Chem., (1940), 10, 1973.
- (9) V.I. ESAFOV, J. Gen. Chem., (1944), 14, 84.
- (10) V.I. ESAFOV, J. Gen. Chem., (1946), 16, 1885.
- (11) M. SMITH, B. CHASE et R. RHODES, J. amer. chem. Soc., (1944), 66, 1547.
- (12) R.C. FUSON, D.J. BYERS, S.P. ROWLAND, P.L. SOUTHWICK et C.A. SPERATI, J. amer. chem. Soc., (1944), 66, 1547.
- (13) J. COLONGE et J. DREUX, C.R. Acad. Sci., (1950), 230, 1776.
- (14) I.V. SMOLANKA, Nauch. Zapiski Uzghorod. Univ., (1957), 18, 15 ; Chem. Abstr. 54, 14186 e
- (15) J.C. COGNACQ, R. SKOWRONSKI, J.P. CADIOT, Bull. Soc. chim., (1967), 3, 880.
- (16) N.H.C. CROMWELL, Chem. Rev., (1946), 38, 83.
- (17) N. SOKOLOFF et P. LATSCHINOFF, Chem. Ber., (1874), 7, 1384 et 1776.
- (18) J. TAMBOR et F. WILDI, Chem. Ber., (1898), 31, 349.
- (19) S. RUHEMANN, J. Chem. Soc., (1904), 85, 456.
- (20) S. RUHEMANN et E.R. WATSON, J. Chem. Soc., (1904), 85, 1170.
- (21) R. GEORGI et A. SCHWYZER, J. Prakt. Chem., (1912), 86, 273.
- (22) E.C.S. JONES et J. KERNER, J. Chem. Soc., (1933), 363.
- (23) V.E. STEWART et C.B. POLLARD, J. amer. chem. Soc., (1936), 58, 1890.
- (24) A. MICHAEL et N. WIENER, J. amer. chem. Soc., (1937), 59, 744.
- (25) V.E. STEWART et C.B. POLLARD, J. amer. chem. Soc., (1937), 59, 2702.
- (26) M.E. SMITH et H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., (1938), 60, 407.

- (27) N.H. CROMWELL, Q.T. WILES et O.C. SCHROEDER, J. amer. chem. Soc., (1942), 64, 2432.
- (28) N.H. CROMWELL et J.S. BURCH, J. amer. chem. Soc., (1944), 66, 872.
- (29) P.L. SOUTHWICK et R.J. SHOZDA, J. amer. chem. Soc., (1959), 81, 5435.
- (30) J.A. GAUTIER, M. MIOCQUE et P. DUHAMEL, C.R. Acad. Sci., (1964), 258, 227.
- (31) W. OROSHNIK et A.D. MEBANE, J. amer. chem. Soc., (1949), 71, 2062.
- (32) H. BEHRINGER et P. ZILLIKENS, Ann., (1951), 574, 140.
- (33) J. WILLENS et A. VANDENBERGHE, Ind. Chim. Belge, C. Rend. II, (1958), 476.
- (34) R. ZIMMERMANN, Angew. Chem., (1963), 75 (21), 1025.
- (35) A.E. DIXON et J. TAYLOR, J. Chem. Soc., (1916), 109, 1244.
- (36) J. TAYLOR, J. Chem. Soc., (1917), 111, 650.
- (37) J. TAYLOR, J. Chem. Soc., (1922), 121, 2267.
- (38) H.L. WOLFROM et J.V. KARABINOS, J. amer. chem. Soc., (1944), 66, 909.
- (39) J.J. RITTER et M.J. LOVER, J. amer. chem. Soc., (1952), 74, 5576.
- (40) F. KIPNIS et J. ORNFELT, J. amer. chem. Soc., (1952), 74, 1068.
- (41) R.A. MATHES, Inorg. Synth., (1950), 3, 48.
- (42) J.E. JANSEN et R.A. MATHES, J. amer. chem. Soc., (1955), 77, 2866.
- (43) J.A. GAUTIER et F. PELLERIN, Ann. pharm. fr., (1952), 10, 401.
- (44) L.J. BELLAMY, The Infra-Red spectra of complexes molecules, (1958), 350 et 357.
- (45) R.A. MATHES et coll., J. amer. chem. Soc., (1953), 75, 1247.
- (46) T.S. STEVENS, E.M. CREIGHTON, A.B. GORDON et M. McNICOL, J. Chem. Soc., (1928), 3193.
- (47) T.S. STEVENS, J. Chem. Soc., (1930), 2107.
- (48) T.S. STEVENS, T. THOMSON et J.L. DUNN, J. Chem. Soc., (1932), 55, 1926 et 1932.
- (49) J.L. DUNN et T.S. STEVENS, J. Chem. Soc., (1934), 279.
- (50) A. CAMPBELL, A.H.J. HOUSTON et J. KENYON, J. Chem. Soc., (1947), 93.
- (51) G. WITTIG et G. FELLETSCHIN, Ann., (1944), 555, 133.
- (52) G. WITTIG, R. MANGOLD et G. FELLETSCHIN, Ann., (1948), 560, 116.
- (53) S.W. KANTOR et C.R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., (1951), 73, 4122.
- (54) G.A.R. KON, J. Chem. Soc., (1926), 129, 1792.
- (55) R.B. WOODWARD, A.A. PATCHETT, D.H.R. BARTON, J. amer. chem. Soc., (1954) 76, 2852.

- (56) R.B. WOODWARD et coll., J. Chem. Soc., (1957), 1131.
- (57) E.J. COREY et H.J. BURKE, J. amer. chem. Soc., (1956), 78, 174.
- (58) J.M. CONIA, Bull. Soc. chim., (1956), 1932.
- (59) J.M. CONIA et A. LE CRAZ, Bull. Soc. chim., (1960), 1929.
- (60) J.M. CONIA, Record of Chemical progress, (1963), 24 (1), 43.
- (61) Org. Synth. Coll. Vol., (1965), 3, 44.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	- CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINO-4 DIPHENYL-1,1 BUTENE-1 ONES-3	1
<u>CHAPITRE I</u>	- REACTIONS DE SIMPLE ADDITION SUR LE SYSTEME CARBONYLE CONJUGUE - EXPOSE THEORIQUE	4
	I - ADDITION 1-4	5
	II - ADDITION 1-2	6
	A - Addition des organométalliques	6
	B - Addition de la thiourée	9
	- PARTIE EXPERIMENTALE	17
<u>CHAPITRE II</u>	- REACTIONS DU SYSTEME CARBONYLE CONJUGUE FAISANT INTERVENIR DES CYCLISATIONS	25
	- EXPOSE THEORIQUE	25
	- PARTIE EXPERIMENTALE	34
<u>CHAPITRE III</u>	- REACTIONS METTANT EN JEU LE GROUPEMENT AMINOMETHYLE - EXPOSE THEORIQUE	37
	I - PROPRIETES DE LA FONCTION AMINE DES AMINO-DIPHENYLBUTENONES	38
	II - ALCOYLATION DES AMINODIPHENYLBUTENONES	39
	III - TRANSPOSITION DE STEVENS	43
	- PARTIE EXPERIMENTALE	46
<u>CONCLUSIONS</u>	-	54
<u>COMPOSES NOUVEAUX</u>	-	58
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	-	60

ERRATA

Page 6, première ligne :

au lieu de

(IV) (22), lire (IV) (21).

Page 60 :

référence (4) : supprimer et Coll.

référence (7) : compléter par Chem. Abstr., (1939), 33, 9282⁸.

référence (8) : compléter par Chem. Abstr., (1941), 35, 3958².

référence (9) : compléter par Chem. Abstr., (1945), 39, 905¹.

référence (10) : compléter par Chem. Abstr., (1947), 41, 6185 h.

référence (11) : au lieu de (1964), 66, 1547, lire (1944), 66, 1873.

Page 61 :

référence (33) : au lieu de J. WILLENS, lire J. WILLEMS.

référence (45) : supprimer et coll.

